

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**UNIDAD DE POST-GRADO**

**Perfil bioquímico hepático en pacientes ambulatorios  
de consultorios externos de dermatología del  
hospital militar central con tratamiento antimicótico  
oral, de setiembre 2007 a marzo 2008**

**TESIS**

**Para optar al Título Profesional de Especialista en Farmacia Clínica**

**AUTOR**

**Maribel Lilia Limaylla La Torre**

**ASESOR**

**Gladys Delgado Pérez**

**Lima – Perú**

**2012**

## *Dedicatoria*

*A Dios todopoderoso, quien gracias a su iluminación  
hizo posible la culminación de mis estudios de  
Posgrado y la realización de la presente tesis.*

*A mis queridos padres, quienes con su apoyo  
y comprensión hicieron posible el desarrollo  
del presente trabajo.*

## *Agradecimiento*

*A la Q.F. Esp. Gladys Delgado Pérez, asesora del presente trabajo, por su invalorable y constante apoyo, así como oportuna orientación en el desarrollo de esta tesis.*

*A cada uno de los Drs. Dermatólogos del Hospital Militar Central, por el incondicional apoyo, orientación brindada y tiempo dedicado durante la captación de los pacientes; todo lo cual ha permitido la realización del presente trabajo y por ello, expreso, además, mi eterno reconocimiento.*

*A los Drs. Gastroenterólogos Paula Vicuña y Fernando Palacios del Hospital Militar Central, cuyos meritos profesionales y experiencia han aportado, desde que surgió la motivación de llevar a cabo este estudio.*

*Al Dr. Infectólogo Eddie Angles del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, por su importante e incondicional apoyo en la obtención de referencias bibliográficas para el desarrollo de esta tesis.*

*A los distinguidos Miembros del Jurado Examinador y Calificador de exitosa trayectoria académica:*

*Presidente: Dr. José Roger Juárez Eyzaguirre*

*Miembros: Dr. Víctor Izaguirre Pasquel*

*Dr. Yovani Martín Condorhuamán Figueroa*

*Q.F. Esp. Mario Julio Viñas Veliz*

*por sus valiosos aportes y tiempo empleado en la corrección, para mejorar y culminar satisfactoriamente la presente tesis.*

## ÍNDICE

	Página
<b>Resumen</b> .....	V
<b>Summary</b> .....	VII
<b>I. Introducción</b> .....	1
<b>II. Marco Teórico</b> .....	3
2.1 Perfil bioquímico hepático .....	3
2.2 Monitorización del perfil bioquímico hepático .....	6
2.3 Alteración de parámetros del perfil hepático,hepatotoxicidad y lesión hepática.	17
2.4 Onicomycosis.....	19
2.5 Tratamiento antimicótico: fluconazol y terbinafina .....	20
<b>III. Metodología</b> .....	31
3.1 Materiales .....	31
3.2 Diseño del estudio .....	31
<b>IV. Resultados</b> .....	38
<b>V. Discusión</b> .....	63
<b>VI. Conclusiones</b> .....	72
<b>VII. Referencias Bibliográficas</b> .....	73
<b>VIII.Anexos</b> .....	83

## RESUMEN

El presente estudio ha tenido como interés evaluar, en pacientes ambulatorios con onicomicosis del pie atendidos en Consultorios Externos de Dermatología del Hospital Militar Central, el aspecto de seguridad a nivel hepático de los antimicóticos (fluconazol y terbinafina vía oral). Para ello, se realizó la monitorización y evaluación del perfil bioquímico hepático de los pacientes. El diseño del trabajo fue de tipo descriptivo, longitudinal y prospectivo. Se seleccionó, de una población de 143 pacientes, a 24, de los cuales 11 presentaron alteración en el perfil hepático, control final, durante el tratamiento con fluconazol o terbinafina, detectándose hepatotoxicidad grado uno, en tres pacientes: dos de ellos tomaban fluconazol y uno terbinafina; el resto de pacientes no presentaron hepatotoxicidad. La prevalencia de hepatotoxicidad grado uno fue 12,5% del total de 24 pacientes, y la alteración del perfil hepático, 45,8% del total. Al análisis estadístico, se encontró que no existe diferencia significativa ( $p > 0,05$ ) entre el tratamiento con fluconazol o terbinafina vía oral, edad, género, resultados basales de transaminasas glutámico oxalacética y glutámico pirúvica, colesterol, triglicéridos y los resultados del perfil hepático control final de los pacientes durante el tratamiento antimicótico. Los 11 pacientes con alteración del perfil hepático, control final, presentaron factores de riesgo para hepatotoxicidad como hábito nocivo (ingesta de bebidas alcohólicas); enfermedades de antecedente, al basal o al control (trastorno del metabolismo de las lipoproteínas y otras lipidemias, hepatomegalia, patología biliar, diabetes mellitus, esteatosis hepática, sospecha de esteatosis hepática o de esteatohepatitis no alcohólica con dos o tres factores de riesgo); condición fisiológica a la captación (adulto mayor, sobrepeso u obesidad), y toma de medicamentos concomitantes. En conclusión, la mayor influencia en la alteración del perfil hepático control final habría sido la sospecha de esteatosis hepática o de esteatohepatitis no alcohólica con dos factores de riesgo (cuatro casos), seguida por la atorvastatina como tratamiento concomitante (dos casos). De los 11 pacientes con alteración del perfil hepático, siete tomaron fluconazol, se sospechó que éste tuvo causalidad condicional para tres de los siete, y para los restantes cuatro pacientes de tratamiento con terbinafina,

que ésta tuvo causalidad posible para dos de los cuatro, como predominantes, por aplicación del Algoritmo de Decisión para la Evaluación de Causalidad de una RAM. Incluido en los casos citados, estuvieron los tres casos de hepatotoxicidad, y por aplicación del Algoritmo referido, se halló que fluconazol ha tenido causalidad improbable para un caso y para el otro, condicional; para el caso de terbinafina, tuvo causalidad posible.

**Palabras clave:** transaminasas, gamma-glutamilttransferasa, bilirrubina, agentes antifúngicos, onicomycosis, hepatotoxicidad.

## SUMMARY

This study has been to assess interest in ambulatory patients with onychomycosis of the foot seen at the Dermatology Outpatient Hospital Central Militar, the security aspect in the liver of antifungals (fluconazole and terbinafine orally). To do this, we performed the monitoring and assessment of hepatic biochemical profile of patients. The research design was descriptive, longitudinal and prospective. Was selected from a population of 143 patients, 24 of which 11 patients showed abnormal liver profile, final inspection, during treatment with fluconazole or terbinafine, a grade hepatotoxicity detected in three patients: two of them taking fluconazole and a terbinafine, and the remaining patients showed no hepatotoxicity. The prevalence of hepatotoxicity was 12.5% level a total of 24 patients, and abnormal liver profile, 45.8% of the total. The statistical analysis, they found no significant difference ( $p > 0,05$ ) between treatment with fluconazole or oral terbinafine, age, gender, baseline results glutamic oxaloacetic transaminase and glutamic pyruvic transaminase, cholesterol, triglycerides and liver profile monitoring results end of patients during antifungal therapy. The 11 patients with abnormal liver profile, final inspection, had risk factors for hepatotoxicity as harmful habit (alcohol intake), diseases of background, the baseline or control (disorder of lipoprotein metabolism and other lipidemias, hepatomegaly, biliary disease, diabetes mellitus, hepatic steatosis, suspicion of hepatic steatosis or of nonalcoholic steatohepatitis with two or three risk factors); physiological condition to uptake (elderly, overweight or obese), and taking concomitant medications. In conclusion, the greatest influence on the abnormal liver profile final check would have been the suspicion of hepatic steatosis or of nonalcoholic steatohepatitis with two risk factors (four cases), followed by concomitant atorvastatin (two cases). Of the 11 patients with abnormal liver profile, seven took fluconazole, was suspected that this was conditional causality for three of the seven, and for the remaining four patients treated with terbinafine, it was possible causality for two of the four, as predominant, by application of Decision Algorithm for the Evaluation of Causality of ADR. Included in the cases cited, were the three cases of hepatotoxicity, and by applying the algorithm mentioned, it was found that fluconazole causality unlikely to

have had a case and for the other conditional, in the case of terbinafine, causality was possible.

**Keywords:** transaminase, gamma-glutamyltransferase, bilirubin, antifungal agents, onychomycosis, hepatotoxicity.



## I. INTRODUCCIÓN

Si bien en el Hospital Militar Central (HMC) con la prescripción médica de los antimicóticos por vía oral, en estudio, se obtiene el efecto terapéutico para onicomycosis, cabría resaltar que a nivel mundial se han reportado casos de hepatotoxicidad por terbinafina; ya que fluconazol es otro antimicótico frecuentemente indicado en el tratamiento de onicomycosis en la consulta dermatológica, se consideró incluirlo en el estudio. Así, con el propósito de contribuir al conocimiento del aspecto de seguridad a nivel hepático por los antimicóticos citados, surge el planteamiento de este estudio. En vista de que en el ámbito hospitalario peruano no existen trabajos relacionados al presente tema, es que se planteó y realizó la investigación en el HMC, en Consultorios Externos de Dermatología.

La actividad principal a desarrollar en el presente estudio ha sido la farmacovigilancia, que se constituye en un acto profesional, en el cual el farmacéutico realiza intervenciones relacionadas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de efectos adversos o algún otro problema relacionado a medicamentos; por tanto, incluye identificar y prevenir potenciales reacciones adversas hepáticas por medicamentos, para el caso del estudio. Es fundamental, controlar la seguridad que presentan los medicamentos en condiciones reales, una vez puestos a la venta, ya que se necesita más información sobre la seguridad que ofrece un fármaco, sobre todo combinado con otros medicamentos. En general, la experiencia demuestra que gran número de efectos adversos, interacciones con otros fármacos y factores de riesgo no salen a la luz hasta años posteriores a la comercialización de un medicamento. Es así, que la intervención del farmacéutico a partir de la farmacovigilancia es complementaria a las competencias de otros miembros del equipo de salud y su participación necesaria para proporcionar una asistencia de salud completa y eficiente al paciente, ya que el farmacéutico es otro profesional que está comprometido con el cuidado de la salud.

Se justifica este estudio como estrategia para la detección temprana de potenciales reacciones adversas hepáticas por fluconazol y terbinafina, en el

tratamiento de la onicomycosis, a través de un material aplicativo representado por la ficha de monitorización del perfil bioquímico hepático y de la farmacoterapia del paciente ambulatorio, que amerita tratamiento oral para onicomycosis; lo que, en general, constituye una propuesta práctica para hacer farmacovigilancia en el Servicio de Dermatología. Este es un estudio de tipo descriptivo, longitudinal y prospectivo, que constituye un primer paso dentro del contexto aplicativo de la Farmacovigilancia, y se espera además, que sirva de antecedente para superar las limitaciones que se afrontan al realizar un estudio como el presente. El desarrollo de este trabajo tiene como finalidad afianzar, en el entorno del paciente ambulatorio, el aspecto del perfil de seguridad –reacciones adversas medicamentosas a nivel hepático– de los antimicóticos, fluconazol y terbinafina de administración vía oral, prescritos por el médico dermatólogo como tratamiento de onicomycosis del pie. Para ello, se monitorizan los resultados de parámetros bioquímicos hepáticos, y evalúan prospectivamente en un periodo de seis meses.

### **Objetivo general**

Realizar la evaluación del perfil bioquímico hepático en pacientes con onicomycosis del pie atendidos en Consultorios Externos de Dermatología del Hospital Militar Central, que inician fluconazol o terbinafina vía oral.

### **Objetivos específicos**

1. Identificar los resultados del perfil bioquímico hepático control final de los pacientes, durante el tratamiento antimicótico.
2. Determinar la prevalencia de alteración del perfil bioquímico hepático y hepatotoxicidad en los pacientes.
3. Proponer los causales sospechosos, de encontrarse alteración en los resultados del perfil bioquímico hepático de los pacientes que cumplen el tratamiento para onicomycosis del pie.
4. Determinar la causalidad que tendrían fluconazol y terbinafina, en caso de hallar alteración del perfil bioquímico hepático y hepatotoxicidad en los pacientes evaluados.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1 Perfil bioquímico hepático

El hígado realiza diferentes funciones bioquímicas, sintéticas y excretoras. No solo las pruebas bioquímicas pueden detectar la función global del hígado(1). Los valores anormales de las pruebas de función hepática pueden ser causados por enfermedades no relacionadas al hígado o pueden ser normales en pacientes que tienen enfermedad hepática avanzada(2).

La determinación de concentraciones séricas de enzimas hepáticas, tales como las transaminasas, es frecuentemente usada para el monitoreo de efectos hepáticos indeseados(3).

- Test de capacidad del hígado para transportar aniones orgánicos y metabolizar drogas.
- Test que detectan lesión a los hepatocitos (integridad hepatocelular).
- Test de capacidad biosintética del hígado(1).

#### 2.1.1 *Aminotransferasas*

Son un excelente marcador de lesión hepatocelular (citólisis hepatocelular). La alanina aminotransferasa (ALT o TGP) se encuentra principalmente en los hepatocitos(1), y ya que se expresa en pequeñas cantidades en otros tejidos como los músculos o en el corazón(4), se considera hepatoespecífica; sin embargo, esta especificidad no es absoluta, pues pueden ocurrir elevaciones de ALT en otras condiciones, tales como las miopatías. En menor proporción se encuentra actividad de ALT en el músculo esquelético, corazón, riñón, páncreas y eritrocitos, esto en orden decreciente(5). La aspartato aminotransferasa (AST o TGO) se encuentra en el hígado, miocardio, músculo esquelético, riñones, cerebro, páncreas, pulmones, leucocitos y eritrocitos, en orden decreciente de concentración. La AST es menos sensitiva y específica para el hígado(1). ALT es exclusivamente citoplasmática y, tanto la forma mitocondrial como la citoplasmática de AST se encuentran en todas las células(4).

La mayor actividad de ALT/TGP se localiza en el parénquima del tejido hepático. Debido a la localización intracelular de las transaminasas (TGP citoplasmática y TGO citoplasmática y mitocondrial) es que se puede inferir que ante un aumento significativo de TGP sobre TGO hay un daño celular difuso con rupturas de membranas celulares y compromiso citoplasmático; y con un aumento de TGO sobre TGP el compromiso necrótico es más profundo y severo(5). El ALT sérico se correlaciona con el índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura(6). La vida media de las enzimas hepáticas es de 63 horas ( $47 \pm 10$  h) para ALT y de 18 horas ( $17 \pm 5$  h) para AST(7). Son valores referenciales: alanina transaminasa (0-41 U/L) y aspartato transaminasa (0-38 U/L).

Utilidad clínica-TGO: Evaluar la magnitud del daño celular en el hígado y músculo; y monitorizar la evolución del daño de tejidos que la contienen, hepatopatía y cardiopatías(5).

Utilidad clínica-TGP: Evaluar el daño hepatocelular en magnitud y evolución, monitorizar la terapéutica hepatotóxica y las hepatitis crónicas, e investigar hepatopatías considerando además GGT y la pseudocolinesterasa(5).

### **2.1.2 Fosfatasa alcalina**

En el hígado, la fosfatasa alcalina es encontrada histoquímicamente en el microvilli del canalículo biliar y sobre la superficie sinusoidal de los hepatocitos. En el hueso, la enzima está involucrada con la calcificación(8). La fosfatasa alcalina, involucrada en el transporte de metabolitos a través de las membranas celulares, se encuentra en orden decreciente de abundancia en la placenta, mucosa ileal, riñón, hueso e hígado(9). La vida media de la isoenzima hepática es tres días y su clearance del suero es independiente de la capacidad funcional del hígado o la permeabilidad de los ductos biliares. Valor referencial de fosfatasa alcalina es 65–300 U/L.

Utilidad clínica: En enfermedad obstructiva hepática y en enfermedad metabólica osea, asociada al incremento de la actividad osteoblástica(5).

### 2.1.3 Bilirrubina

Es producto catabólico del metabolismo del heme y se forma por el rompimiento del heme presente en la hemoglobina, mayormente en las células del sistema retículo endotelial (medula ósea, bazo e hígado), en la mioglobina, el citocromo, la catalasa, la peroxidasa y la triptófano pirrolasa. El 80% de la producción de bilirrubina diariamente (250-400 mg) es derivado de hemoglobina(5).

– **Bilirrubina no conjugada:** La bilirrubina indirecta es bilirrubina no conjugada por el hígado. Virtualmente, el 100% de la bilirrubina sérica en personas saludables, incluyendo los que tienen Síndrome de Gilbert, es no conjugada(5, 10).

– **Bilirrubina conjugada:** La bilirrubina directa es la bilirrubina conjugada por el hígado, principalmente con ácido glucurónico(5, 10)

La bilirrubina indirecta se mide típicamente sustrayendo la bilirrubina directa de la total(9). El valor normal en suero de bilirrubina total es de 0,3 a 1,3 mg/dL y de la bilirrubina directa es < 0,6 mg/dL. El valor de referencia de bilirrubina indirecta es < 0,9 mg/dL. La bilirrubina sérica total es menor de 1 mg/dL en el 99% de la población.

Utilidad clínica: Evaluación de ictericia, la hiperbilirrubinemia clínicamente causa ictericia si su valor aumenta a más de 4 mg/dL en adultos(5).

### 2.1.4 Gamma-glutamyltranspeptidasa o Gamma-glutamyltransferasa

Es encontrada en hepatocitos y células epiteliales biliares. La GGT está presente en membranas celulares en muchos tejidos, riñones, páncreas, hígado, bazo, corazón, cerebro y vesículas seminales; en orden decreciente de abundancia se halla en grandes cantidades en los riñones (túbulo renal proximal), hígado, en el páncreas (ductos y células del acino), intestino y próstata(9). La actividad de GGT en suero proviene principalmente del hígado y su vida media en humanos es aproximadamente de siete a diez días; en la injuria hepática asociada al alcohol la vida media aumenta hasta 28 días, sugiriendo una disminución en el clearance. La GGT es un indicador muy sensible de enfermedad hepatobiliar(4). A diferencia de la

fosfatasa alcalina, los niveles de GGT son normales en las enfermedades óseas, por lo que el análisis conjunto de ambas enzimas permite distinguir una enfermedad hepática enmascarada por una enfermedad ósea(5). Valor referencial es 11 a 50 U/L.

Utilidad clínica: En la población sana para detectar hepatopatías, evaluación y pronóstico de hepatitis, monitoreo de alcohólicos crónicos, de la abstinencia de alcohol, y de la mejoría de un episodio obstructivo(5).

### **2.1.5 Albúmina**

Es cuantitativamente la más importante proteína en plasma sintetizada por el hígado en el retículo endoplásmico rugoso de los hepatocitos(4) y es un indicador útil de función hepática. Es un marcador de capacidad biosintética del hígado: el aumento o disminución de la albúmina sérica puede sugerir indirectamente disfunción hepática. El adulto promedio tiene aproximadamente 300 a 500 g de albúmina. Los niveles de albúmina sérica tienden a ser normal en enfermedades como la hepatitis viral aguda, hepatotoxicidad relacionada a drogas e ictericia obstructiva. La vida media de la albúmina plasmática es normalmente alrededor de 19 a 21 días. El rango de valor normal en suero es de 3,8 g/dL a 5,1 g/dL(11). Su función es ser el mayor determinante de presión oncótica del plasma y sirve como proteína de transporte para drogas, hormonas y productos de desecho tales como la bilirrubina, y como una fuente de aminoácidos para la síntesis de otras proteínas(12).

## **2.2 Monitorización del perfil bioquímico hepático**

El hígado es un órgano que se ve afectado en infecciones víricas, toxicidad por fármacos y sus metabolitos, procesos autoinmunes y distintos defectos genéticos. Es el principal órgano implicado en la biotransformación de los fármacos y frecuente diana de las reacciones adversas a los mismos(13).

En los pacientes con elevación de las transaminasas sin etiología identificada cuyos niveles de aminotransferasas son menores del doble del normal y en quienes no hay una sospecha firme de hepatopatía, es más recomendable la vigilancia clínica y de datos de sus análisis de laboratorio, ya que pueden ser

herramientas para el mejoramiento del reconocimiento de las reacciones adversas a drogas, particularmente, de aquellos que permanecen asintomáticos(14).

### ***2.2.1 Criterios diagnósticos de hepatotoxicidad y lesión hepática por medicamentos***

La hepatotoxicidad es un diagnóstico infrecuente, no únicamente por su relativa rareza en comparación con otras etiologías de enfermedad hepática, sino a la ausencia de parámetros clínicos o de laboratorios específicos(15). Las manifestaciones clínicas e incluso el tipo de lesión histológica observable en la hepatitis tóxica no son singulares; ya que no hay un patrón histológico ni marcadores analíticos específicos de la hepatitis tóxica, por lo que puede confundirse con otras hepatopatías(16). Los resultados en los test de laboratorio son esenciales en la determinación del inicio, duración de las anormalidades de pruebas de función hepática y el grado de lesión(10).

La manifestación clínica de lesión hepática por fármacos es inespecífica y varía con cada fármaco y paciente. El diagnóstico está basado en pruebas circunstanciales y requiere de la exclusión de otras causas de lesión hepática(17). Los factores usados para valorar la causalidad del potencial hepatotóxico y respuesta incluyen:

- Relación temporal .
- Plausibilidad de causa (mecanismo).
- Validez de asociación, incluye información dosis-respuesta.
- Exclusión de otras causas(18,19).

La probabilidad de lesión hepática inducida por drogas sobre la base de la evidencia circunstancial es un proceso de dos pasos, requiere primero la rigurosa exclusión de otras etiologías de lesión hepática y luego, la identificación de una señal clínica específica de la droga, la cual está constituida por :

1. Tipo de anormalidad de la prueba hepática.
2. Duración de latencia a la presentación sintomática.
3. Presencia o ausencia de hipersensibilidad inmunomediada.
4. Respuesta al retiro de la droga(20).

La reexposición, inadvertida en el pasado, ha provisto valorable evidencia de que el medicamento fue, en efecto, hepatotóxico; y el historial del fármaco, así como las reacciones al fármaco documentadas previamente ayudan en el diagnóstico(21).

Las categorías de causalidad descritas por The Uppsala Monitoring Centre son:

- Definitiva (Certain)
- Probable (Probable, Likely)
- Posible (Possible)
- Improbable (Unlikely)
- Condicional/No clasificada (Conditional/Unclassified)
- No evaluable/ Inclasificable (Unassessable/Unclassifiable) (22).

### ***2.2.2 Interpretación de los test de química hepática anormal***

La anormalidad de un test de química hepática sérica específica debe ser interpretada en el contexto de toda la información clínica del paciente, y una decisión de la necesidad de evaluación diagnóstica adicional y apropiada puede ser mejor hecha en el escenario clínico específico del paciente individual(15). La evaluación inicial/valoración clínica incluye:

- Una historia detallada/ minuciosa anamnesis(11, 15).
- Toda exposición del paciente a fármacos, drogas y hierbas medicinales deben ser consideradas en la anamnesis(10,15), además alimentos, complementos dietéticos, tóxicos domésticos o industriales(11, 15).

Los datos de cada fármaco que deben recogerse son:

- ☉ Tiempo que ha pasado desde que el paciente empezó a tomar el fármaco hasta la aparición de los primeros síntomas (periodo de latencia)(15).
- ☉ Dosis, ruta de administración y duración del tratamiento(21).
- ☉ Indicación para la toma del fármaco.
- ☉ El registro de aquellos fármacos que fueron suspendidos en los 30 días previos al desarrollo de la alteración hepática. Se debe sospechar de todos los fármacos que el paciente ha empezado a tomar en los 90 días previos y ha seguido tomando hasta la detección de la alteración analítica(17).



☉ Tolerancia del paciente, si había tomado el fármaco anteriormente(17).

- La examinación física para determinar las causas potenciales y cronicidad de enfermedad hepática(15).

- Factores de riesgo para enfermedad hepática y condiciones comórbidas(15): diabetes, obesidad, hiperlipidemia, dislipidemia(23), enfermedad hepática grasa no alcohólica, entre otros(11). Una enfermedad de la tiroides puede causar elevación de transaminasas hepáticas(24).

- Signos y síntomas de enfermedad hepática que deben ser valorados inicialmente, la exclusión de otras causas de hepatopatía (obstructiva, isquémica, viral, metabólica, inmunológica)(15); y la hepatotoxicidad que puede implantarse sobre una enfermedad hepática preexistente(11).

- Consumo de alcohol o hepatopatía alcohólica(11).

- Factores de riesgo para hepatitis viral como el uso de drogas por vía intravenosa, promiscuidad sexual, relaciones homosexuales, tatuajes, perforaciones en el cuerpo, transfusiones de sangre o productos sanguíneos(11).

- La presencia de algunos signos y síntomas tales como ictericia, artralgias, mialgias, rash, anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, fiebre, prurito, cambios en el aspecto de la orina y heces(4); es una consideración importante en pacientes con tests de función hepática elevados.

- Historial de operaciones abdominales, incluyendo cirugía de vesícula biliar(25).

Múltiples factores asociados como genéticos, edad, sexo, dieta, tabaco y alcohol, gestación, enfermedad preexistente y consumo simultáneo de otras sustancias pueden interferir en el metabolismo hepático de los medicamentos, bien por actuar como inductores o inhibidores enzimáticos, o por alterar los sistemas de detoxificación, exacerbando o atenuando el potencial hepatotóxico de un agente(15).

- Combinación de fármacos(26).

- Edad: En una revisión de casos publicados, el factor de riesgo común para lesión hepática severa relacionado a terbinafina parece ser la edad mayor de 50 años(27). (21, 28, 29).

- Sexo(13, 21, 30).

- Enfermedad hepática(21).

### ***2.2.3 Variables en la determinación de hepatotoxicidad/lesión hepática***

La determinación de la contribución de varios medicamentos/drogas, el trastorno primario bajo terapia, y otros estados de enfermedad es crítica en la evaluación de hepatotoxicidad / lesión hepática inducida por medicamentos (18, 31). El uso del alcohol es un factor significativo de confusión con respecto al riesgo y severidad de hepatotoxicidad inducida por medicamentos. Otros factores de confusión pueden incluir infección y terapia concurrente con medicamentos, terapia herbal o biológica (con notable potencial de interacciones medicamentosas si un agente induce o inhibe la actividad de vías metabólicas clave), y el cumplimiento. La infección hepatitis C parece incrementar la severidad de la lesión hepática inducida por medicamentos. Asimismo, la infección por VIH incrementaría el riesgo de hepatotoxicidad por drogas(18).

Los polimorfismos para vías clave del metabolismo por drogas pueden producir diferentes tasas de hepatotoxicidad inducida por drogas en subpoblaciones(32).

#### **a. Alcohol**

El alcohol causa depleción de las reservas de glutatión (hepatoprotector), lo que hace a las personas más susceptibles a la toxicidad por drogas(21). El espectro de la hepatopatía alcohólica/lesión hepática relacionada al alcohol incluye a la esteatosis, hepatitis y cirrosis hepática, lo cual puede ocurrir en 90%-100%, 10%-35% y 8%-20% de grandes bebedores, respectivamente(33). En individuos sanos, más del 90% de la actividad sérica de AST está representada por la forma citoplasmática (cAST), sin embargo, en alcohólicos, la forma mitocondrial (mAST) se eleva, reflejando de esta manera el daño mitocondrial hepático.

#### **b. Enfermedad hepática grasa no alcohólica/esteatosis hepática y esteatohepatitis no alcohólica**

Esta entidad incluye la esteatosis hepática simple y esteatohepatitis no alcohólica (NASH/EHNA). La esteatosis hepática/esteatohepatitis o infiltración grasa del hígado con o sin inflamación

asociada, puede ser la causa más común de leve elevación de enzimas hepáticas(34). El escenario bioquímico de la enfermedad hepática grasa no alcohólica incluye un nivel de GGT que puede estar elevado hasta tres veces del valor referencial superior en, aproximadamente, la mitad de los pacientes en ausencia del consumo de etanol, y un hallazgo usual de ratio AST/ALT menor de uno(35). En términos de historia natural, la esteatosis hepática usualmente sigue razonablemente un curso benigno, mientras NASH puede proceder a fibrosis más avanzada y una eventual cirrosis(11). La diferenciación entre esteatosis y NASH requiere una biopsia hepática(2).

Existe clara asociación del índice de masa corporal mayor de 30: 2/3 con esteatosis(35). La fisiopatología de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD), NASH y su asociación con el síndrome metabólico se relaciona con una alteración en los mecanismos que regulan la homeostasis lipídica hepática(36). El diagnóstico de NASH es usualmente sospechado entre individuos asintomáticos con incrementos en bioquímica hepática sérica: la presencia de un índice de masa corporal elevado, diabetes mellitus tipo 2 o hiperlipidemia (hipertrigliceridemia / hipercolesterolemia); y en individuos sin evidencia de uso de alcohol clínicamente relevante. Los factores históricos tales como obesidad, ganancia de peso, hiperlipidemia o diabetes mellitus pueden ser útiles, pero hay factores de riesgo que están ausentes en algunos pacientes con esta enfermedad, esteatohepatitis. La presencia de NASH es asintomática en 48-100% de pacientes. La prevalencia de la EHNA en la población general es de aproximadamente 3%, si bien las tasas se incrementan en ciertas subpoblaciones como en grupos con obesidad y diabetes mellitus, en quienes se ha reportado una prevalencia de hasta el 18,5%, los estudios indican que la prevalencia de NASH ocurre en 6%–26% de pacientes obesos(34). La mayoría de casos de NAFLD ocurren entre las edades de 40 y 60 años. NAFLD y NASH son más comunes en hombres. La predilección en varones puede reflejar que los hombres probablemente reúnen más criterios para el síndrome metabólico (constelación de obesidad abdominal, hipertensión, diabetes y dislipidemia)(10).

#### ***2.2.4 Causas de elevación de aminotransferasas***

La enfermedad hepática es la causa más importante del aumento de la actividad de ALT y una causa común de aumento de la actividad de AST(9).

**Cuadro 1. Factores que afectan la actividad de AST y ALT además de lesión hepática.**

Factor	AST	ALT	Comentarios
Raza/sexo	15% más alto en hombres afroamericanos		En adultos, las actividades de AST y ALT son significativamente mayores en hombres que mujeres
IMC	40 -50% más alto con alto IMC	40-50% mas alto con alto IMC	Relación directa entre peso y AST, ALT
Ejercicio	Aumento de 3 veces con ejercicio extremo	20% menos en individuos que hacen ejercicios normalmente respecto de aquellos que no practican o lo hacen de manera extenuante.	Efecto del ejercicio se ha visto predominante en hombres: diferencias mínimas en mujeres (<10%); las enzimas aumentan más con el entrenamiento
Hemolisis, anemia Hemolítica	Aumento significativo	Aumento moderado	Depende del grado de hemolisis; generalmente varias veces menor que la elevación de la LDH
Lesión muscular	Aumento significativo	Aumento moderado	Relación con el grado de elevación de CK

*Fuente.* Datos tomados de Dufour RD (2005) (9).

a) Variables por enfermedad

- TGP aumentado y TGO aumentado(5).
- TGO aumentado(5, 20).
- TGP aumentado(5)

b) Variables por medicamentos

TGP aumentado y TGO aumentado: Acetaminofen, alopurinol, ampicilina, ácido acetilsalicílico, cefalosporina, cloramfenicol, eritromicina (TGO aumentado: estolato), carbamazepina, levodopa, valproato, amiodarona, estrógenos sintéticos, ácido valproico, tetraciclinas, metotrexate, isoniazida, rifampicina, verapamilo, nitrofurantoina, diclofenaco, diltiazem, haloperidol, glibenclamida, captopril, entre otros (5).

c) Ratio AST:ALT. Tiene utilidad clínica:

- Relación >2 orienta a daño hepático por alcohol.
- Relación <1 sugiere hepatitis viral C o por hígado graso.
- Relación >1 en diagnóstico de NASH sugiere presencia de fibrosis o cirrosis(37).

El ratio AST/ALT es aproximadamente 0,8 en sujetos normales (38). El ALT excede el AST en hepatitis tóxica, hepatitis viral, hepatitis activa crónica y hepatitis colestática.

### **2.2.5 Causas de gamma-glutamyltransferasa elevada**

El nivel de gamma-glutamyltransferasa se incrementa después de los 60 años. Los hombres tienen los valores más altos. Refleja el mismo espectro de enfermedad hepatobiliar como la fosfatasa alcalina. Cuando los niveles de fosfatasa alcalina se elevan y es incapaz diferenciar entre enfermedades hepáticas y desórdenes óseos en tales situaciones, la medición de GGT ayuda, ya que se eleva solo en desórdenes colestáticos y no en enfermedades del hueso (9).

#### **a) Variables por enfermedad**

GGT aumentado(4, 5, 9).

#### **b) Variables por medicamentos**

GGT aumentado: intoxicación por acetaminofén, ácido valproico, anticonceptivos orales, tuberculostáticos y antireumáticos, antitiroideos, esteroides anabólicos, diuréticos tiazídicos, fenotiazinas, carbamazepina, fenitoina, barbituratos y antidepresivos tricíclicos(5).

**Cuadro 2. Factores que afectan la GGT aparte de la lesión hepática.**

Factor	Cambio	Comentarios
Raza	Aproximadamente doble en afroamericanos	
Índice de masa corporal (IMC)	25% mayor con leve incremento en el IMC, 50% mayor con IMC > 30	
Ingesta de comida	Disminuye después de las comidas; aumenta a medida que pasa el tiempo luego de una ingesta	
Embarazo	25% menor durante los primeros meses	
Drogas	Aumenta por carbamazepina, furosemida, heparina, metotrexate, anticonceptivos orales, fenobarbital, fenitoina, ácido valproico	Los valores aumentan comúnmente hasta 2 veces los límites de referencia pero pueden aumentar hasta 5 veces los límites de referencia especialmente con fenitoina
Fumar	10% mayor con 1 paquete/día; aproximadamente el doble para fumadores-varios atados	
Consumo de alcohol	Relación directa entre la ingesta de alcohol y yGT	Puede permanecer elevada por semanas luego de la ingesta de alcohol crónica

*Fuente.* Datos tomados de Dufour RD (2005) (9).

### 2.2.6 Causas de fosfatasa alcalina elevada

Los niveles elevados levemente de fosfatasa alcalina pueden ser vistos en cirrosis y hepatitis(8,19). Una predominante elevación en fosfatasa alcalina sérica en relación a las aminotransferasas (AST y ALT) usualmente refleja la obstrucción biliar o colestasis intrahepática(25).

#### a) Variables por enfermedad

FA aumentada(5).

#### b) Variables por medicamentos

FA aumentada : acetaminofén, andrógenos, anticonvulsivantes, barbituratos, bromocriptina, cefalosporinas, gentamicina, tetraciclina, ranitidina, verapamilo, furosemida y fenitoina(5).

**Cuadro 3. Factores que afectan la actividad de la fosfatasa alcalina además de la lesión hepática.**

Factor	Cambio	Comentarios
Ingestión de alimentos	Aumenta aproximadamente 30 U/L	En grupos sanguíneos B y O permanece elevada hasta 12 hrs. debido a la isoenzima intestinal
Raza /sexo	15% mas alta en hombres afroamericanos 10% mas alta en mujeres afroamericanas	
Índice de masa corporal	25% mas alta con IMC aumentado	
Hemolisis	La hemoglobina inhibe la actividad enzimática	
Embarazo	Aumenta hasta 2-3 veces en el tercer trimestre	Debido a las isoenzimas ósea y placentaria
Efecto del cigarrillo	10% superior	
Contraceptivos orales	20% inferior	
Otros	Alta en enfermedad ósea/tumores que producen FA	Puede separarse de causas hepáticas por isoenzimas de FA o GGT anormal

*Fuente.* Datos tomados de Dufour RD (2005) (9).

### 2.2.7 Causas de elevación de bilirrubina

La hiperbilirrubinemia se clasifica en dos categorías mayores:

- Elevación en plasma de bilirrubina no conjugada predominantemente debido a la sobreproducción de bilirrubina (hemolisis), recaptación alterada de bilirrubina por el hígado o anormalidades de conjugación de la bilirrubina.

– Elevación en plasma de bilirrubina conjugada y no conjugada, debido a enfermedad hepatocelular, excreción canalicular alterada u obstrucción biliar(25).

En todos los casos la bilirrubina está principalmente en una forma no conjugada. La bilirrubina total raramente excede 4-5 mg/dL, aun durante el ayuno prolongado, a menos que otros factores que incrementan la bilirrubina se encuentren también presentes. La hiperbilirrubinemia puede estar asociada con condiciones colestáticas(10).

**Cuadro 4. Factores que afectan la bilirrubina aparte de la lesión hepática.**

Factor	Cambio	Comentarios
Ingesta de alimentos	La bilirrubina aumenta un promedio de 1-2 veces con ayuno hasta las 48 h.	Promedio 20-25% mayores luego de una noche de ayuno mas que luego de ingesta de comida
Raza	33% menor en hombres afroamericanos 15% menor en mujeres afroamericanas	Comparado con valores en otros grupos étnicos y raciales
Ejercicio	30% mas alta en hombres	Sin efectos significativos en mujeres
Embarazo	Decrece 33% en el segundo trimestre	Similar en el segundo y tercer trimestre
Hemolisis	Reacciones cruzadas en algunos análisis	La hemoglobina absorbe luz a la misma longitud de onda que la bilirrubina
Anticonceptivos orales	15% mas baja	
Anemia hemolítica	Aumenta la bilirrubina no conjugada	

*Fuente.* Datos tomados de Dufour RD (2005) (9).

**Bilirrubina total aumentada:** Por enfermedad(5). Los medicamentos que pueden causar elevación de bilirrubina sérica o fosfatasa alcalina son alopurinol, amoxicilina–ácido clavulánico, captopril, carbamazepina, diltiazem, eritromicina, estrógenos trimetoprim–sulfametoxazol(13).

**A. Hiperbilirubinemia no conjugada** (bilirrubina indirecta >85% del total). Ocurre principalmente con la producción incrementada de bilirrubina o con defectos en la conjugación o recaptación hepática, lo cual a su vez puede ser heredado o adquirido. En una situación de stress, la eritropoyesis y, por tanto, la producción de bilirrubina no conjugada se puede incrementar hasta diez veces(39). La bilirrubina indirecta aumenta por déficit de conjugación como en la enfermedad de Gilbert y en la de Crigler-Najar(5).

El síndrome de Gilbert es causa de recaptación de bilirrubina anormal y un desorden común benigno caracterizado por hiperbilirrubinemia no conjugada y, por otro lado, con química hepática normal. Los niveles séricos pueden fluctuar(4).

En individuos saludables asintomáticos con hiperbilirrubinemia no conjugada leve ( $<4$  mg/dL) la evaluación debería incluir la exclusión de medicamentos que causan hiperbilirrubinemia, exclusión de hemólisis y confirmación de niveles de transaminasas séricas y fosfatasa alcalina normal(10).

Un diagnóstico presuntivo del síndrome puede ser hecho en pacientes con las siguientes características:

- Hiperbilirrubinemia no conjugada en repetidas pruebas.
- Cuento sanguíneo completo y conteo de reticulocitos normal en frotis de sangre.
- Pruebas de función hepática normal(40).

La bilirrubina indirecta aumenta en paludismo, septicemias y la reabsorción de sangre por hemorragia icterica; hemoglobinuria paroxística, anemia hemolítica aguda, ictericia neonatal, policitemia y transfusión con sangre incompatible(5).

**B. Hiperbilirrubinemia conjugada** (bilirrubina directa  $>50\%$  del total). Ocurre en defectos adquiridos o heredados en la excreción hepática. Cuando ocurre la hiperbilirrubinemia conjugada, cantidades significantes de bilirrubina pueden también ser excretadas vía la orina(10).

### **2.2.8 Causas de niveles alterados de albúmina**

Los valores incrementados de albúmina típicamente son debidos a hemoconcentración causada, ya sea por deshidratación, uso de torniquete prolongado durante la recolección de la muestra o por evaporación de la misma. Las principales causas para valores disminuidos de albúmina sérica incluyen pérdida de proteínas: síndrome nefrótico, quemaduras, enteropatía, un recambio incrementado de albúmina (estados catabólicos, glucocorticoides), disminución en la ingesta de proteínas, y



menor producción por enfermedad hepática. La albúmina plasmática está disminuida a veces en la hepatitis aguda debido a su larga vida media, pero en la hepatitis crónica la albúmina gradualmente cae cuando la enfermedad progresa a la cirrosis(9).

### **2.3 Alteración de parámetros del perfil hepático, hepatotoxicidad y lesión hepática**

El paso de los fármacos por el hígado entraña un riesgo de lesión para este órgano, ya sea por los fármacos o a través de sus múltiples metabolitos(16). Las lesiones hepáticas inducidas por medicamentos y sustancias químicas son divididas en dos categorías: aquellas que directamente afectan al hígado y las que median una respuesta inmune(21). Las drogas son frecuentemente clasificadas como hepatotoxinas predecibles (intrínsecas) o impredecibles (idiosincráticas), y como resultado están los términos de hepatotoxicidad intrínseca e idiosincrásica(41).

#### ***2.3.1 Reacciones adversas por medicamentos que afectan al hígado***

Pueden estar presentes cuando las pruebas bioquímicas tales como AST y ALT, fosfatasa alcalina sérica, gamma-glutamyltransferasa o bilirrubina se incrementan a más del doble de sus valores normales. La severidad de la lesión hepática puede variar desde cambios funcionales y estructurales no específicos a una falla hepática aguda o cirrosis, y es el término enfermedad hepática inducida por medicamentos (DILD) el que debe ser reservado hasta que la lesión hepática haya sido confirmada histológicamente(41).

#### ***2.3.2 Alteración bioquímica hepática***

Basándose en criterios de laboratorio, se considero el concepto de la referencia(15). La elevación anormal de test químicos hepáticos séricos puede ocurrir en 1-4% de la población asintomática. Un nivel anormal es usualmente definido como un valor que excede el límite de referencia superior, desde que no hay significancia clínica a la ocurrencia de bajos niveles de marcadores bioquímicos(10, 42).

### **2.3.3 Toxicidad hepática**

Puede resultar de la citólisis, esteatosis, colestasis, fosfolipidosis o lesiones vasculares; en su mayoría es el resultado de un balance desventajoso entre sustancias químicas o metabolitos vs. mecanismos protectores, resultante de la dosificación química, factores genéticos o el status inmunoalérgico del paciente. El metabolismo del medicamento, la peroxidación lipídica y la oxidación tiol están frecuentemente involucrados en la toxicidad hepática(41).

La expresión clínica de la hepatotoxicidad es variable, comprende desde alteraciones/elevaciones asintomáticas y reversibles de las transaminasas hasta la enfermedad/falla hepática fulminante(30). Ocasionalmente, la hepatotoxicidad puede presentarse en el contexto de un síndrome de hipersensibilidad generalizada. La falta de signos clínicos de hipersensibilidad y un periodo de aparición de los primeros signos de daño hepático superior a cinco semanas sugiere un mecanismo basado en la producción de metabolitos hepatotóxicos(17).

### **Severidad**

Se usó la clasificación de efectos hepáticos tóxicos agudos y subagudos establecido por la OMS como referencia para evaluar y determinar el compromiso/severidad de la hepatotoxicidad/ reacción adversa hepática de los pacientes en estudio con tratamiento antimicótico oral(43).

### **2.3.4 Lesión hepática**

Ha sido definida como un incremento de más de dos veces el límite superior del rango normal en alanina aminotransferasa (ALT) o bilirrubina conjugada(CB) mayor de 2N; o un incremento combinado en aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (AP) y bilirrubina total (TB), siempre que uno de estos está presente en exceso de dos veces el nivel normal(19). La lesión hepática inducida por drogas puede ser caracterizada como aguda cuando las anormalidades de los test hepáticos, la evidencia histológica o clínica se presentan en los últimos tres meses o menos, y puede ser crónica cuando estos se presentan en más de tres meses o más tiempo(19,41).

El esquema de clasificación actual para los patrones de lesión hepática es establecido por la US Food and Drug Administration (FDA) Drug Hepatotoxicity Steering Committee(20).

Las presentaciones clínicas de la hepatotoxicidad más distinguidas son la lesión hepatocelular aguda y enfermedad hepática colestática. Entre los medicamentos que pueden causar hepatitis colestática se incluye terbinafina(21).

### ***2.3.5 Frecuencia de hepatotoxicidad/ lesión hepática***

En un estudio(44) se analizó una base de datos computarizada de diagnostico en hepatología clínica de pacientes ambulatorios en el Swedish University Hospital Outpatient Hepatology Clinic durante el periodo 1995-2005, en que 1164 casos fueron vistos por primera vez durante este periodo. Los casos de lesión hepática inducida por drogas constituyeron el 6% de todos los pacientes ambulatorios, y el 3% de la remisión ocurrió más frecuentemente en mujeres. Los antibióticos fueron uno de los agentes más comunes de causar lesión hepática inducida por drogas.

El 0,5-10% de los fármacos antifúngicos pueden producir elevación transitoria de enzimas hepáticas: se aprecia una mayor incidencia de hepatotoxicidad con los medicamentos itraconazol y ketoconazol. La incidencia de lesión hepática asociada con la terapia antifúngica oral es menos de 2%(45, 46).

## **2.4 Onicomycosis**

Es una infección de la uña por hongos que incluye dermatofitos, mohos no dermatofitos y levaduras (principalmente especies de *Candida*), son las uñas de los dedos del pie afectadas en hasta 80% de todos los casos de onicomycosis(47).

Los factores predisponentes de esta enfermedad incluyen la presencia de *Tinea pedis*, historia familiar de onicomycosis positiva, trauma de uña, fumar y posiblemente psoriasis. El riesgo de infección fúngica de uña se incrementa con la edad, y la incidencia puede ser tan alta como 50% en individuos por encima de 70 años de edad. La onicomycosis es más prevalente en pacientes con diabetes mellitus, se encontraron 2,5-2,8 veces como más proclives a tener micosis de uñas que la

población control, y este riesgo es incrementado en pacientes varones. La diabetes puede resultar en neuropatía autonómica y periférica, circulación periférica alterada, inmunología alterada, ulceración de pies y cicatrización deteriorada de heridas(48).

#### **2.4.1 Importancia del tratamiento de la onicomycosis**

Los hongos que afectan las uñas pueden precipitar infecciones bacterianas secundarias, celulitis y urticaria crónica(48, 49). En diabéticos, a causa de que la onicomycosis está frecuentemente asociada con *Tinea pedis*, se pueden desarrollar fisuras y potencialmente pueden ser puerta de entrada para bacterias, resultando en infección sistémica; y en casos severos, amputación de extremidades inferiores(50).

### **2.5 Tratamiento antimicótico: fluconazol y terbinafina**

Un metaanálisis(51) encontró las siguientes tasas de curación micológica, en ensayos controlados aleatorizados: terbinafina ( $76 \pm 3\%$ ) y fluconazol ( $48 \pm 5\%$ ). Se halló que el 60% de pacientes tratados por 16 semanas con terbinafina al ser evaluados tuvieron curación clínica en 72 semanas, lo cual es menor que el 76% de tasa de curación micológica promedio visto en el metaanálisis.

Reacciones adversas asociadas con el uso de agentes antifúngicos orales son usualmente leves, transitorias y reversibles después de discontinuación de la terapia. Los riesgos agrupados de desarrollar niveles de transaminasas séricas elevadas que no requieren discontinuación del tratamiento antifúngico estuvo en el orden de 1,5% para regímenes continuos y en 1% para regímenes intermitentes evaluados(46).

#### **2.5.1 Fluconazol.** Agente antifúngico triazol de primera generación(52).

##### **✦ Espectro de Actividad**

Fluconazol es activo contra dermatofitos, especies de *Candida* y ciertos otros hongos(52). Su actividad es limitada en levaduras (53).

### ⌘ **Mecanismo de acción**

Los agentes antifúngicos azoles ejercen su efecto sobre la síntesis de ergosterol (esterol principal en la membrana celular fúngica) en un paso posterior (demetilación). La inhibición del citocromo P450 fúngico resulta en la inhibición de conversión de lanosterol a ergosterol; y es la enzima (lanosterol-14-alfa-demetilasa) la responsable para la conversión de lanosterol a ergosterol, la inhibición de la enzima causa una pérdida de esteroides normales y subsecuentemente, inhibición de formación de la membrana celular(52).

### ⌘ **Farmacocinética**

Fluconazol es bien absorbido después de la dosis oral. En voluntarios normales la biodisponibilidad de fluconazol administrado oralmente es más del 90% comparado con la administración intravenosa(52, 53).

El tiempo pico de concentración de fluconazol oral es 0,5 a 6 h(52). La vida media terminal de eliminación en plasma es aproximadamente 30 h (rango: 20-50 h) después de la administración oral. Fluconazol está presente en el plasma cerca de siete días después de suspender la terapia(54). Los niveles séricos en el estado estable son conseguidos en siete días(52). El enlazamiento a proteínas en plasma es bajo (11-12%)(54).

El metabolismo hepático es pobre ya que se considera por solo 11% del total de droga excretada(53). Inhibe las isoenzimas del citocromo P450 CYP1A2 (débil), 2C9 (fuerte), 2C19 (fuerte), 3A4 como regular(55).

### ⌘ **Precauciones**

En pacientes con función renal o hepática alterada preexistente. En alteración hepática, la toxicidad hepática seria, hepatitis, colestasis, falla fulminante; han sido observados con terapia de azoles (53, 55, 56).

### ⌘ **Monitorización**

El monitoreo rutinario de enzimas hepáticas no es generalmente recomendado con la terapia intermitente de pulso de fluconazol, excepto en pacientes con anomalías hepáticas preexistentes(57).

### ⌘ **Interacciones con medicamentos** (importantes para estudio)

Fluconazol puede interferir con el metabolismo de algunos medicamentos dados concomitantemente, principalmente a través de la inhibición del citocromo P450 isoenzimas CYP3A4 y CYP2C9, lo que puede considerarse para el incremento de concentraciones en plasma de midazolam, amitriptilina, fenitoína, hipoglicemiantes sulfonilureas, inhibidores selectivos cicloxigenasa 2 (celecoxib y parecoxib) y warfarina(56).

- Atorvastatina(58)
- Amlodipino(58)
- Celecoxib(58)
- Ciprofloxacino(55)
- Clopidogrel(58)
- Claritromicina, fluoxetina(58)
- Hidroclorotiazida(52)
- Omeprazol(58)
- Prednisona(58)
- Losartan(58)

### ⌘ **Efectos Adversos: en relación al sistema hepático y biliar**

En la onicomycosis del pie por dermatofito tratada con fluconazol de 150, 300 y 450 mg una vez semanalmente por 12 meses, en un estudio controlado placebo multicéntrico doble ciego, eventos adversos de todas las causalidades ocurrieron en el 84% de pacientes tratados con fluconazol comparado a 78% que recibieron un placebo (riesgo atribuible a fluconazol en 6%). La incidencia de eventos adversos relacionados al tratamiento en los grupos de 450, 300, y 150 mg fueron 42%, 42%, y 44%, respectivamente. La mayoría de los eventos adversos fueron leves a moderados en severidad(54).

En pacientes que recibieron múltiples dosis para otras infecciones, 16% de más de 4000 pacientes tratados con fluconazol en ensayos clínicos de siete días o más, experimentaron eventos adversos. El tratamiento fue discontinuado en 1,5% de pacientes debido a eventos clínicos adversos y en 1,3% de pacientes debido a anormalidades de test de laboratorio(52).

En casos de hepatotoxicidad asociada a fluconazol puede no haber una relación obvia a la dosis total diaria, duración de la terapia, sexo o edad del paciente. La elevación de aminotransferasas séricas ocurre independientemente de la edad o ruta de administración(59).

De diez ensayos controlados aleatorizados que incluyeron fluconazol como uno de los brazos del tratamiento en uso continuo o intermitente, se puede tener un riesgo más bajo de discontinuación del tratamiento a causa de eventos adversos comparado con otros agentes antifúngicos. Para la terapia de pulso o intermitente, fluconazol 150 mg/sem, el riesgo agrupado de la discontinuación del tratamiento a causa de reacciones adversas fue: 1,98% (95% CI, 0,05%-3,92%). Para fluconazol en tratamiento intermitente de 150 mg/sem para onicomycosis (4 brazos de ensayos controlados aleatorizados, 16-89 pacientes) el rango de resultados de seguridad reportados de elevación de transaminasas que no requirió terminación del tratamiento fue de 0%-4,55%. En onicomycosis para fluconazol, el rango de resultados de seguridad reportado fue de 0-2,27%(46).

Son reacciones adversas hepáticas de fluconazol: fosfatasa alcalina, ALT, AST incrementadas, colestasis, falla hepática (rara), hepatitis e ictericia(55). Aproximadamente 1% de pacientes tratados con fluconazol tienen elevaciones de transaminasas séricas, más de ocho veces el límite superior del normal; incluyendo bilirrubina y aspartato transaminasa elevadas, entre otros signos y síntomas. Sobre la discontinuación, las transaminasas séricas se estabilizan o retornan al normal dentro de dos semanas y raramente han sido reportadas fatalidades(58).

Como consecuencia del tratamiento con fluconazol para micosis sistémicas y superficiales, la droga ha sido asociada con casos raros de toxicidad hepática seria y reacciones hepáticas severas, ha sido reportada hepatotoxicidad seria especialmente en pacientes con enfermedad subyacente severa tal como SIDA, enfermedad maligna o disfunción hepática. No hay reportes publicados sobre el riesgo estimado de hepatotoxicidad sintomática con la terapia intermitente de fluconazol. Reportes esporádicos publicados existen con la terapia continua (diaria).

Esta población en tratamiento incluye las infecciones, superficiales y sistémicas(56, 60).

#### ✦ **Uso terapéutico en onicomicosis**

Fluconazol es preferentemente fungistático que fungicida. La combinación de estos dos factores, por tanto, resulta en solo una temporaria supresión del crecimiento fungal(54). Con onicomicosis de uña del pie y de uña de la mano, la terapia intermitente de fluconazol es generalmente administrada hasta que la uña normal crece, típicamente 6-9 meses y 9-12 meses para onicomicosis de uñas de mano y del pie, respectivamente. Habitualmente una dosis semanal de 150 mg consigue niveles adecuados en dermis, epidermis y tejido ungueal, pero debido a sus características cinéticas el tratamiento semanal se debe interrumpir cuando se alcanza la curación clínica(61).

Para onicomicosis debido a dermatofitos no tiene aprobado uso terapéutico por la FDA(58).

Cuando fluconazol es usado para tratar la micosis superficial que incluye onicomicosis, el rango de dosificación es generalmente 150 mg una vez semanalmente para infecciones de piel, y 150-300 mg una vez semanalmente para onicomicosis(54).

#### **2.5.2 Terbinafina.** Antimicótico sintético de clase de las alilaminas(62).

##### ➤ **Espectro antifúngico**

El espectro antifúngico *in vitro* de terbinafina incluye dermatofitos, levaduras, mohos, y hongos dimórficos. Tiene mayor actividad contra especies del género *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*, seguido por el *Dematiaceae*, hongos filamentosos y unas pocas levaduras seleccionadas patogénicas(63, 64).

##### ➤ **Mecanismo de acción**

Terbinafina inhibe la enzima escualeno epoxidasa fúngica, bloqueando así la conversión de escualeno a epóxido escualeno en la vía biosintética



del ergosterol, un componente integral de la pared celular fúngica. Su acción resulta en depleción del ergosterol, el cual tiene un efecto fungistático, junto con una acumulación de escualeno, el cual parece ser directamente fungicida(65).

### ➤ **Farmacocinética**

Terbinafina es bien absorbida desde el tracto gastrointestinal (más de 70%). La biodisponibilidad es cerca del 40% a causa de su metabolismo hepático de primer paso(66).

El tiempo pico de concentración de terbinafina oral es de una a dos horas. Las concentraciones en el estado estable son cerca de 25% más altas que las vistas después de una única dosis y son alcanzadas en 10 a 14 días. Terbinafina es extensivamente enlazada a proteínas plasmáticas en un 99%(66) y es distribuida hacia el interior del estrato córneo de la piel, la placa de la uña y el pelo donde alcanza concentraciones considerablemente más altas que las encontradas en el plasma. Otros sitios de distribución: son los tejidos altamente lipofílicos con altas concentraciones en tejido adiposo, estrato córneo, dermis, epidermis y uñas después de administración oral(65).

La vida media efectiva de terbinafina es cerca de 36 h. Su vida media de eliminación desde el plasma es de 11 a 17 horas; una vida media de eliminación terminal de 200-400 h en pacientes que recibían terapia prolongada, probablemente representa la lenta eliminación de terbinafina de la piel y tejido adiposo(66).

Es extensivamente metabolizada en el hígado. El metabolismo de esta alilamina involucra al menos siete vías diferentes en el sistema CYP450, (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A4, y 3A5). Es sustrato (menor) de 1A2, 2C9 y 2C19, 3A4; inhibe CYP2D6 (intenso/fuerte); e induce CYP3A4 (débil)(66). Los pasos metabólicos involucran el 5% o menos de la capacidad total del citocromo P450 del hígado, sugiriendo que la terbinafina no debería alterar la disposición de otras drogas metabolizadas vía estos sistemas de enzimas(65).

Cuando terbinafina de 250 mg/d es administrada como terapia continua por 12 semanas, es eliminada del plasma en 8-12 semanas(67). El clearance de terbinafina es trifásico con vida media de eliminación terminal aproximadamente de 100 h después de una única dosis, y 22 días con duración de terapia de varios meses. La excreción renal de terbinafina oral es de 70% a 80%(51).

#### ➤ **Precauciones**

–Pacientes con enfermedad hepática activa o crónica, el resultado puede ser peor en estos pacientes por el mayor riesgo para eventos hepáticos severos. La reducción de dosis es necesaria en la enfermedad hepática crónica(51).

–En cirrosis hepática la administración oral no es recomendada, el clearance está disminuido en aproximadamente 50%.

–En alteración renal (CrCl menor de 50 ml/min), el clearance de terbinafina es reducido aproximadamente 50%. Debe ser dado en dosis reducida a pacientes con alteración renal(51, 56).

–Inmunodeficiencia conocida o sospechada.

#### ➤ **Monitorización**

Los niveles de transaminasas séricas - medición de bioquímica hepática deben ser determinados previos a prescribir terbinafina, ya que es recomendado valorar si existe enfermedad hepática preexistente(27, 66). En el tratamiento en terapia continua por más de cuatro semanas, las pruebas de función hepática se deben repetir después de cuatro semanas(60, 68).

#### ➤ **Interacciones con medicamentos**

Terbinafina utiliza múltiples vías metabólicas, lo que reduce la probabilidad de interacciones medicamentosas. Puede ser usada seguramente con muchos medicamentos metabolizados por el sistema CYP 450. Por lo tanto, existe poca capacidad de interacción entre terbinafina y otros fármacos que se administran

de forma simultánea metabolizados por cualquier isoenzima de este sistema. Terbinafina ha mostrado inhibir el metabolismo mediado por la isoforma 2D6 CYP450 in vivo e in vitro; por lo tanto, esto puede afectar las concentraciones en plasma de drogas predominantemente metabolizadas por esta enzima, lo cual puede ser de relevancia clínica para compuestos metabolizados predominantemente por esta enzima (ej. los antidepresivos tricíclicos, [beta]-bloqueadores, inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina e inhibidores de la monoamino oxidasa). Las concentraciones en plasma de terbinafina son disminuidas por medicamentos que inducen las enzimas del citocromo P450 como rifampicina(56).

➤ **Efectos adversos: en relación al sistema hepático y biliar**

Los eventos adversos más comúnmente reportados asociados con terbinafina incluyen síntomas gastrointestinales, anormalidades en test hepáticos, reacciones hepáticas, entre otros. La farmacovigilancia postmarketing de cerca de 10000 pacientes registró por terbinafina oral, disturbios transitorios en la función hepática en incidencia de 0,1%. Los efectos adversos totales reportados por pacientes fueron 10,5% y causó que el tratamiento sea discontinuado en 5,3%(46).

Para la terapia antifúngica oral continua, los riesgos agrupados (95% CI) de discontinuación del tratamiento a causa de reacciones adversas fue 3,44% (95% CI, 2,28%-4,61%) para terbinafina 250 mg/d. Los estimados agrupados de discontinuación de terbinafina continua 250 mg/d, a causa de reacciones adversas fueron 2,72% (95% CI, 1,02%-4,42%) para dos a seis semanas en dermatofitosis (11 brazos, 623 pacientes) y 3,74% (95% CI, 2,28%-5,21%) para 8-48 semanas en onicomicosis (30 brazos, 2512 pacientes). En onicomicosis y dermatofitosis, las probabilidades de desarrollar elevaciones de niveles de transaminasas séricas que requirió suspender el tratamiento con terbinafina de 250mg/día fue 0,31% (95% CI, 0%-0,74%) para dos a seis semanas; y 0,44% (95% CI, 0,13%-0,76%) para 8-48 semanas. El estudio(46) para terbinafina continua (250 mg/día) en onicomicosis señala que la terminación del tratamiento a causa de transaminasas séricas elevadas estuvo en el rango de resultados reportados de seguridad de 0-1,47%. Para el tratamiento continuo de terbinafina 250 mg/d en onicomicosis (30 brazos de ensayos clínicos controlados aleatorizados, con 5-186

pacientes), el rango de resultados de seguridad reportados de elevación de transaminasas que no requirió terminación del tratamiento fue 0%-2,15%(46).

Con terbinafina se ha reportado ictericia, falla hepática, disfunción hepática con reportes aislados de colestasis, hepatitis e ictericia(56). En un estudio postmarketing de farmacovigilancia con 25884 pacientes tratados con terbinafina, dos casos de lesión hepática colestática sintomática considerada potencialmente relacionada al tratamiento fueron identificados. La toxicidad hepatobiliar ha sido reportada infrecuentemente en 0,2% (46, 68, 69).

La incidencia de incremento de enzimas hepáticas, más de dos veces del límite superior del normal, ocurrió en 3,3% de pacientes (n=465) tratados con terbinafina en tabletas, comparado a 1,4% de pacientes (n=137) tratados con placebo. Las enzimas hepáticas elevadas llevaron a discontinuación en 0,2% y 0% de pacientes en los grupos terbinafina y placebo, respectivamente(66). La elevación en alanina y aspartato aminotransferasas, fosfatasa alcalina y gamma-glutamilttransferasa ha sido reportada en hasta 4% de pacientes durante la terapia con terbinafina oral y ocasionalmente ha necesitado el retiro de la terapia(51). El riesgo de hepatotoxicidad estimada sintomática por terbinafina es 1:45000 pacientes, 1:120000 pacientes, y  $\geq 1:25884$  pacientes. Existen reportes publicados esporádicos con la terapia diaria. La población en tratamiento incluye predominantemente infecciones superficiales(70).

#### ➤ **Uso terapéutico en onicomycosis**

Terbinafina es uno de los medicamentos de elección para el tratamiento de la onicomycosis. Una de las indicaciones aprobadas por la FDA es onicomycosis debido a dermatofitos(58). Terbinafina reduce significativamente el tiempo de tratamiento sobre los agentes sistémicos antiguos. Tiene como ventajas ser fungicida, altas tasas de curación, duración corta de terapia y facilita el cumplimiento del tratamiento del paciente(47, 66). Terbinafina ha sido usada para tratar onicomycosis con eficacia y seguridad a poblaciones de pacientes especiales, tales como niños, ancianos, inmunocomprometidos, diabéticos y con síndrome de Down(50, 62, 71).

### 2.5.3 Eficacia de la terapia oral para onicomicosis - Medicina basada en evidencias

**Terbinafina** e itraconazol parecen tener mayores tasas de curación que griseofulvina en ensayos aleatorizados enfrentados(57).

**Fluconazol**, 150 a 300 mg una vez semanalmente también se ha encontrado que tiene eficacia terapéutica en pacientes con onicomicosis y puede ser particularmente útil en pacientes con regímenes de medicación complicados. Sin embargo, estudios comparativos enfrentados no han encontrado que **fluconazol** una vez semanalmente sea tan eficaz o tan costo-efectivo como itraconazol y **terbinafina**. En tal sentido, **terbinafina** 250 mg diariamente por 12 semanas es significativamente más eficaz en el tratamiento de onicomicosis que **fluconazol** 150 mg una vez semanalmente ya sea por 12 o 24 semanas(57).

Un metaanálisis revelò las siguientes tasas de curación micológica, para onicomicosis por dermatofitos en ensayos controlados aleatorizados: **terbinafina** ( $76 \pm 3\%$ ) y **fluconazol** ( $48 \pm 5\%$ )(51).

En la terapia sistémica los tres medicamentos con licencia para el uso general en onicomicosis son citados en el cuadro 5.

**Cuadro 5. Agentes sistémicos para onicomicosis**

Medicamento	Fuerza de recomendación, calidad de la evidencia
Griseofulvina	B-I
<b>Terbinafina</b>	A-I
Itraconazol	A-I

*Fuente.* Datos tomados de Roberts DT (2003) (47).

Fuerza de recomendación. A: Existe buena o ventajosa evidencia para apoyar el uso del medicamento

B: Existe favorable evidencia para apoyar el uso del medicamento

Calidad de evidencia.

I: Evidencia obtenida de al menos un ensayo controlado aleatorizado apropiadamente diseñado

Los otros dos agentes sistémicos disponibles para uso oral, ketoconazol y **fluconazol**, no están autorizados para la referida infección de uñas(47)

En pacientes quienes desean o necesitan tratamiento para onicomicosis por dermatofitos, o cuando las especies fúngicas que causan

onicomicosis no han sido identificadas, se sugiere iniciar tratamiento con **terbinafina** oral (Grado 2B: anexo 4(72)) (57).

#### ***2.5.4 Fluconazol y terbinafina: Petitorio Único del Ejército***

**Fluconazol 150 mg y terbinafina 250 mg** en tabletas han constituido las opciones terapéuticas para el tratamiento de la onicomicosis del pie para los Médicos Dermatólogos del Hospital Militar Central (HMC), a la fecha de realizado el estudio; estos antimicóticos se encontraban disponibles como lo indica el Petitorio Único del Ejército 2006-Dirección de Salud del Ejército del HMC.

Cabe destacar que el antimicótico ketoconazol 200 mg tableta se citaba en el Petitorio referido, y no ha sido opción terapéutica para onicomicosis por los Médicos Dermatólogos del HMC. Se realiza la revisión de indicaciones terapéuticas de ketoconazol aprobadas por la FDA, según ello no tiene indicación de uso para onicomicosis.

Por tanto, por el tema elegido de la presente tesis, **fluconazol 150 mg y terbinafina 250 mg** en tabletas han sido seleccionados para este estudio.

### III. METODOLOGÍA

#### 3.1 Materiales

3.1.1 *Historia clínica*. De pacientes con diagnóstico o sospecha de onicomycosis del pie, captados en Consultorios Externos de Dermatología del HMC

#### 3.1.2 *Formatos para recolección de datos del paciente*

–Formato de captación del paciente, se recaba sus datos generales para evaluar posteriormente si es muestra (anexo 1).

–Ficha de monitorización del perfil bioquímico hepático y de la farmacoterapia del paciente ambulatorio, atendido en Consultorios de Dermatología, que amerita tratamiento oral para onicomycosis (anexo 2).

–Formato de solicitud de análisis de bioquímica de sangre del HMC usado para la obtención de resultados del perfil bioquímico -AST, ALT, GGT, FA, bilirrubina total y directa- al basal y control final; y además proteínas totales y fraccionadas, albúmina, colesterol y triglicéridos al basal.

3.1.3 *Algoritmo de decisión para la evaluación de relación de causalidad de una RAM(73)* (anexo 3).

#### 3.2 Diseño del Estudio

##### 3.2.1 *Tipo de estudio*

- a. Según el tiempo de ocurrencia de los hechos y registros de información: Prospectivo.
- b. Según el período y secuencia del estudio: Longitudinal.
- c. Según el análisis y alcance de los resultados: Descriptivo.

##### 3.2.2 *Área del estudio*

Se realizó en el Hospital Militar Central “Luis Arias Schreiber” (ubicado en el Distrito de Jesús María en Lima, Perú) en los consultorios del Servicio de Dermatología, en coordinación con el Servicio de Gastroenterología, la Sección de Archivo de Historias Clínicas y el Área de Bioquímica del Laboratorio Central del Hospital citado.

### 3.2.3 *Ubicación temporal*

Los datos fueron recolectados y registrados en el periodo de setiembre del 2007 a marzo del 2008.

### 3.2.4 *Población y muestra de estudio*

#### a.- Población

De 649 pacientes con diagnóstico de onicomycosis del pie que tuvieron atención en Consultorios Externos del Servicio de Dermatología del Hospital Militar Central de Setiembre a Noviembre del 2007, fue la población de estudio 143 pacientes en el periodo de captación citado, con el diagnóstico clínico, microbiológico o sospecha de onicomycosis del pie que ameritaron tratamiento con fluconazol o terbinafina vía oral.

#### b.- Muestra

El presente estudio tuvo como muestra 24 pacientes, de 143 captados, que cumplieron los siguientes criterios planteados:

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ☉ De 18 a 80 años de edad.
- ☉ No embarazadas.
- ☉ Pacientes que no estaban en tratamiento antimicótico oral un mes antes de iniciar terbinafina o fluconazol vía oral.
- ☉ Pacientes con diagnóstico o sospecha de onicomycosis del pie, que ameritan tratamiento antimicótico oral (terbinafina, más de un mes o fluconazol, más de 3 meses).
- ☉ Pacientes con resultados del perfil bioquímico basal en sangre (incluye: enzimas hepáticas y bilirrubina total, directa e indirecta, proteínas totales y fraccionadas, albúmina; colesterol y triglicéridos) aproximadamente menor o igual de cuatro meses previos a la fecha de captación o al inicio de la toma del antimicótico, que no es indicativo de lesión hepática.



- ☉ Pacientes con antecedente o a la fecha de captación con polifarmacia que tuvieron resultados del perfil bioquímico hepático basal no indicativo de lesión hepática.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Con enfermedad terminal o cáncer.
- En sospecha o con onicomycosis del pie que proyectan cambio de lugar de atención en salud o tengan planeado viajar fuera de Lima en los próximos seis meses a la fecha de captación.
- Con polifarmacia (cuatro o más medicamentos en el tratamiento farmacológico desde el 2007 al 2008) que tuvieron resultados del perfil hepático basal indicativo de lesión hepática.
- Quienes usan drogas ilícitas o suplementos herbales (con potencial de causar hepatotoxicidad)
- Existencia de lesión hepática sospechosa implicaría hacer el diagnóstico diferencial con las siguientes condiciones, por tanto, pacientes que lo registren fueron excluidos:
  - Abuso de alcohol, hepatitis alcohólica, cirrosis.
  - Hepatitis viral aguda (activa)/ hepatitis A, B, C, E, hepatitis bacterianas.
  - Diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica (NASH)
  - Trastornos autoinmunes: hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria.
  - Trastornos genéticos y metabólicos.
  - Enfermedad celiaca/sprue celiaco.
  - Miopatía (especialmente elevación de AST). Enfermedades musculares adquiridas.
  - Hipertiroidismo, sífilis secundaria, macroaspartato transaminasemia.
  - Trastornos hemodinámicos: shock, hipotensión, insuficiencia cardíaca, isquemia/hipoxia, trombosis venosa portal, enfermedad veno-oclusiva.

- Trastornos biliares, obstrucción biliar y colestasis inducida por sepsis.
- Tumores, deficiencias nutricionales, enfermedad al miocardio previo reciente.
- Síndrome de Rotor, síndrome Crigler-Najar, síndrome nefrótico.
- Eritropoyesis inefectiva, hemólisis, deficiencia del factor VII de coagulación y vitamina K.

### 3.2.5 *Análisis e interpretación de los datos*

#### ■ Registro y codificación de los datos para evaluación

Para detectar una potencial alteración de resultados del perfil bioquímico hepático al control final se realizó farmacovigilancia, con recopilación previa de la información clínica de los pacientes y durante el tratamiento con fluconazol o terbinafina (incluye el seguimiento clínico, laboratorio, farmacológico y revisión de historias clínicas), en tanto acuden a la consulta dermatológica y algunas veces a consulta en Gastroenterología en que se detecta –si hubiera– alguna reacción adversa hepática sospechosa/alteración en el perfil hepático para su posterior evaluación con el fundamento de la referencia bibliográfica.

En la determinación de causalidad de la RAM se contempló:

- La secuencia temporal entre la toma de fluconazol o terbinafina y la aparición de los resultados alterados del perfil bioquímico hepático.
- La plausibilidad de la relación de causalidad. Se tuvo en cuenta la aparición de la reacción adversa hepática-resultado alterado del perfil bioquímico hepático y las propiedades farmacológicas de fluconazol y terbinafina.

Para confirmar un caso de hepatotoxicidad, lesión hepática o alteración del perfil hepático y evaluarlo, se consideró lo siguiente:

◇ Diagnóstico de hepatotoxicidad, lesión hepática o alteración de resultados del perfil hepático, registrado en la historia clínica o una eventual descripción de síntomas de hepatotoxicidad (náuseas, vómitos, ictericia, etc.).

◇ La evidencia mediante resultados del perfil bioquímico hepático que indicaron hepatotoxicidad, lesión hepática o alteración del perfil hepático control final.

Para determinar la severidad de la reacción adversa hepática-hepatotoxicidad, se clasificaron los casos presentados de los resultados alterados del perfil en rangos predeterminados, según los parámetros establecidos por la OMS.

#### ■ Análisis estadístico/pruebas estadísticas

Para la evaluación estadística se consideraron las siguientes variables: edad, sexo, talla, peso, niveles de AST (TGO), ALT (TGP), GGT, FA, bilirrubina total, directa e indirecta (basal y control final); así como niveles basales de colesterol y triglicéridos, además de: proteínas totales y fraccionadas, albúmina, el tiempo de tratamiento antimicótico durante el estudio, así como el tiempo previo al perfil hepático control final.

Para el análisis estadístico de variables cuantitativas se aplicó:

❖ Prueba Kolmogorov-Smitnov

❖ Prueba de contraste de independencia Chi-cuadrado de Pearson (prueba no paramétrica).

Para establecer intervalos de edad de los pacientes se utilizó la Regla de Sturges. Además, se realizó el análisis referido de las variables del estudio con el paquete estadístico SPSS versión 15.0

Se utilizó el programa de Microsoft Office Excel 2007 para la presentación de los datos de características de los pacientes, sus resultados de bioquímica hepática, tiempo de tratamiento con fluconazol o terbinafina previo al perfil hepático control final y durante el estudio, evaluación de causalidad de los resultados alterados del perfil control final por los antimicóticos en estudio, y los causales sospechosos en el hallazgo de alteración hepática citada. Lo anterior se presenta en tablas y figuras.

### 3.2.6 *Técnicas de recolección de datos*

a- Captación del paciente candidato a prescripción del antimicótico oral por el diagnóstico o sospecha de onicomycosis del pie en la consulta dermatológica. Con el apoyo del Médico Dermatólogo, se realizó la captación mediante el llenado del formato de anexo 1.

b- Solicitud de análisis de bioquímica basal del perfil hepático al paciente. Tal solicitud se hizo solo cuando no tenía resultado del perfil hepático que sirviera de basal, menor o igual de cuatro meses previo a la fecha de captación o al inicio de toma del antimicótico.

c- Observación y participación en la consulta en Dermatología, y en enero 2008, en la consulta en Gastroenterología de los pacientes captados que tuvieron cita en estos servicios con el fin de conocer su evolución clínica, terapéutica y resultados del perfil hepático.

d- Revisión de historias clínicas de todos los pacientes captados para el estudio desde setiembre del 2007 a marzo del 2008 en la sección de Archivo de historias clínicas.

e- En el periodo de setiembre del 2007 a marzo 2008, según disponibilidad de los servicios de Dermatología y Gastroenterología, en los consultorios, se hizo la revisión de historias clínicas (previo a que paciente pase a consulta) de los pacientes muestra que acuden a consulta dermatológica y de algunos que pasan a consulta en gastroenterología a fin de recolectar datos necesarios o trascendentes para la monitorización clínica y bioquímica (anexo 2).

f- Entrevistas al paciente según secuencia de datos necesarios (anexo 2), en la consulta en Dermatología (setiembre 2007-marzo 2008) o Gastroenterología (enero 2008) con el fin de completar datos necesarios para la monitorización.

g- Obtención de los resultados del perfil bioquímico hepático del Área de Bioquímica del HMC de los pacientes en estudio, tanto del basal como

del control final periódicamente. Se realizó en caso de no poder acceder a la revisión de la historia clínica para obtener tales resultados u otro inconveniente que impida su obtención. Se llevó a cabo con el fin de conocer éstos, antes de que el paciente pase a su consulta dermatológica para el control correspondiente.

h- Monitorización de los resultados del perfil bioquímico hepático, estrategia principal de evaluación para el objetivo del estudio. Se solicitaron a 15 días, un mes, mes y medio, dos meses, dos meses y medio, tres meses o cuatro meses, a los pacientes que continuaron el tratamiento antimicótico oral desde la captación. La solicitud del perfil control final se indicó dependiendo del tiempo en el que el paciente captado regrese a su consulta dermatológica (días o meses) luego de haber empezado tratamiento antimicótico.

i- La severidad de la reacción adversa hepática se clasificó en grados, de acuerdo a los rangos predeterminados establecidos por la OMS.

## IV. RESULTADOS

### 4.1 Características generales de los pacientes

*Tabla 1. Características generales de los pacientes del estudio*

Género masculino	92%	(Na=22)
Género femenino	8%	(Nb=2)
Edad promedio (años)	56	(r=27-80)
Mediana de edades (años)	56,5	(r=27-80)
Peso promedio (kg)	71,3	(r=55-85)
IMC promedio	26,6	(r=19,3-33,3)
Tratamiento antimicótico oral (fluconazol 150 mg/semanal o terbinafina 250 mg/día)	24 pacientes	(Na+Nb=24)

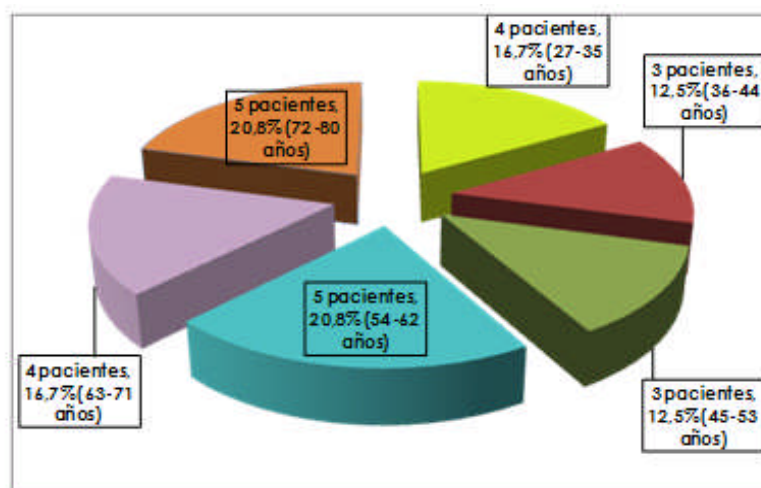
r: rango

IMC: índice de masa corporal

Na: N° de pacientes del sexo masculino

Nb: N° de pacientes del sexo femenino

De los 24 pacientes del estudio, 8% (N=2) eran mujeres y 92% (N=22) varones; con una edad promedio de 56 años, siendo 27 años la edad mínima y 80 años la máxima.



*Figura 1. Distribución de pacientes según grupo etareo*

El 20,8% del total de pacientes se encontró en el rango de edad de 54-62 años y 72-80 años.

**Tabla 2. Resultados del perfil bioquímico hepático basal de los pacientes en estudio**

Paciente N°	Parámetros del perfil bioquímico basal										
	TGO (AST)	TGP (ALT)	GGT	FA	BT	BI	BD	Proteínas totales y fraccionadas	Albúmina	Colesterol	Triglicéridos
	Unidad de Medida										
	U/L	U/L	U/L	U/L	mg/dL	mg/dL	mg/dL	g/dL	g/dL	mg/dL	mg/dL
1	47	66	31	215	1.23	1.11	0.12	7.7	4.5	157	357
2	27	23	38	184	0.74	0.74	0				
3	29	30			0.8	0.72	0.08			148	100
4	23	17								171	
5	16	19	35	188	0.88	0.79	0.09	7.4	4	157	79
6	42	42	50					7	4.5	157	143
7	29	36	21	224	0.42	0.42	0	7.5	4.4	229	177
8	21	50		266	0.76	0.45	0.31	7.5	3.8	184	99
9	24	50	48	195	0.85	0.63	0.22	6.8	4.3	184	275
10	38	34						6.9	4.4	195	119
11	24	38		151	1.01	0.9	0.11				
12	26	27								184	
13	34	16	24	145	1.89	1.86	0.03	7.3	4.6	171	106
14	21	31		248	1.61	1.42	0.195				
15	21	16	15	285	0.39	0.23	0.16	7.1	4.2	130	67
16	23	23	22	148				8.2	4.6	131	49
17	28	24	22	150	2.39	2.08	0.31			180	109
18	29	47	37		0.57	0.48	0.09	7.4	4.2	198	85
19	27	34	28	136	0.51	0.47	0.04	8	4.8	271	711
20	28	44								224	172
21	25	17	22	213	0.4	0.3	0.1	7	4.2	202	218
22	31	34		259				7.2	4.2	162	210
23	26	10	14	223	0.56	0.56	0	8.2	4.1	226	139
24	25	31	37	219	0.42	0.34	0.08	7	4.5	196	258
N	24	24	15	17	17	17	17	16	16	21	19
Media	27.67	31.63	29.60	202.88	0.91	0.8	0.11	7.39	4.33	183.67	182.79
D.S.	6.93	13.52	11.03	46.26	0.57	0.54	0.10	0.45	0.25	34.49	150.94
Valor mínimo	16	10	14	136	0.39	0.23	0	6.8	3.8	130	49
Valor máximo	47	66	50	285	2.39	2.08	0.31	8.2	4.8	271	711
Rango	31	56	36	149	2	1.85	0.31	1.4	1	141	662
V. Normal o Referencial	0-38 U/L	0-41 U/L	11-50 U/L	65-300 U/L	0.3-1.3 mg/dL	< 0.9 mg/dL	< 0.6 mg/dL	6-8 g/dL	3.8-5.1 g/dL	150-220 mg/dL	35-160 mg/dL

Se señala los resultados del perfil bioquímico basal, en que al paciente N° 1 se le detectó al basal grado 1 de hepatotoxicidad, sin ser lesión hepática. Se sospecho que los pacientes N° 13 y 17, presentaron síndrome de Gilbert\* al perfil basal, el N° 14 tuvo registrado en su historia clínica el diagnóstico de síndrome de Gilbert\*. Estos 3 pacientes no tuvieron alteración de parámetro distinto de bilirrubina al basal. Se ha tenido pacientes con perfil hepático basal, luego de días de iniciado el tratamiento antimicótico; el N° 16, aproximadamente a menos de un mes de inicio con fluconazol, tuvo su basal en referencial; el N° 18: aproximadamente a tres días de inicio con fluconazol, en su basal tuvo el ALT seis puntos más sobre referencial; el N° 21, aproximadamente a 15 días de que inició terbinafina, tuvo su basal en valor referencial y el N° 22, aproximadamente a 14 días de que inició terbinafina, tuvo su basal en valor referencial.

\* Síndrome de Gilbert: es un desorden benigno, su diagnóstico presuntivo tiene como característica la hiperbilirrubinemia no conjugada en repetidos análisis y pruebas de función hepática normal(40).

**Tabla 3. Distribución de pacientes según sus resultados del perfil hepático basal**

Parámetros del perfil hepático basal	Valor referencial (V.R.)/Valor normal (V.N.)	En rango referencial		Elevado sobre el valor referencial		Total	
		N	%	N	%	N	%
TGO (AST)	0-38 U/L	22	92	2	8	24	100
TGP (ALT)	0-41 U/L	18	75	6	25	24	100
GGT	11-50 U/L	15	100	0	0	15	100
FA	65-300 U/L	17	100	0	0	17	100
BT	0,3-1,3 mg/dL	14	82	3	18	17	100
BI	< 0,9 mg/dL	13	76	4	24	17	100
BD	< 0,6 mg/dL	17	100	0	0	17	100

N: N° de pacientes con parámetro del perfil basal en rango referencial o elevado.

Se clasifico los pacientes según sus resultados del perfil bioquímico hepático basal, en la cual se tuvo 9 pacientes sin dato de GGT, 7 sin dato de FA y 7 sin dato de bilirrubinas.

**Tabla 4. Distribución de pacientes por grupo etareo y relación con resultados del perfil hepático control final (sin ser lesión hepática)**

Rangos  de edad	Resultados del perfil hepático control final						Total	
	Alteración en		Sin elevación de parámetros del perfil				N	%
	N	%	N	%	Diagnóstico/Sospecha Sd Gilbert *			
N					%	N	%	
27 - 35	3	12.5	0	0.0	1	4.2	4	16.7
36 - 44	2	8.3	1	4.2	0	0.0	3	12.5
45 - 53	1	4.2	1	4.2	1	4.2	3	12.5
54 - 62	1	4.2	2	8.3	2	8.3	5	20.8
63 - 71	2	8.3	1	4.2	1	4.2	4	16.7
72 - 80	2	8.3	3	12.5	0	0.0	5	20.8
Total	11	46	8	33	5	21	24	100

No existe diferencia significativa

Se observó que no hubo asociación entre la edad de los pacientes y los resultados del perfil hepático al control final ( $p=0,620$  es  $> 0,05$ ). Del total de 24 pacientes, 20,8% presentaron alteración en el perfil hepático control final, en el rango de 27 a 44 años y, otro porcentaje importante, fue 16,6% para el rango de 63 a 80 años.



**Tabla 5. Edad de los pacientes que presentaron alteración del perfil al control final durante el tratamiento antimicótico.**

Paciente N°	Edad	Media
1	33	52
2	77	
3	34	
4	50	
5	72	
6	71	
7	64	
8	41	
9	31	
10	56	
11	41	

Del total de 24 pacientes, fueron 11 los que alteraron el perfil hepático control final y de ellos los 7 primeros tuvieron tratamiento con fluconazol y los 4 restantes con terbinafina. El rango de edad de los 11 pacientes con alteración del perfil va de 31 a 77 años, siendo la mediana de las edades de los pacientes con tratamiento de terbinafina 41 años y su media, 42 años.

**Tabla 6. Distribución de pacientes según género y relación con resultados del perfil hepático control final (sin ser lesión hepática)**

Género	Resultados del perfil hepático control final												Total	
	Alteración en perfil				Sin elevación de parámetros del perfil									
	N		%		N		%		Diagnóstico/Sospecha Sd Gilbert *				N	%
									N		%			
	FLC	TRB	FLC	TRB	FLC	TRB	FLC	TRB	FLC	TRB	FLC	TRB		
Masculino	7	4	29.2	16.7	4	3	16.7	12.5	3	1	12.5	4.2	22	91.7
Femenino	0	0	0.0	0.0	0	1	0.0	4.2	1	0	4.2	0.0	2	8.3
Subtotal	7	4	29.2	16.7	4	4	16.7	16.7	4	1	16.7	4.2		
Total	11		46		8		33		5		21		24	100

FLC: fluconazol

TRB: terbinafina

No existe diferencia significativa.

Se observó que no hubo asociación entre el género de los pacientes y los resultados del perfil hepático control final ( $p=0,174$  es  $> 0,05$ ). Del total de pacientes, los que presentaron alteración en el perfil hepático control final, fue 46% (11 pacientes) correspondiente al sexo masculino y 0% al femenino; en tanto 13 pacientes no presentaron elevación del perfil hepático al control final.

**Tabla 7. Factor de riesgo para hepatotoxicidad: hábito nocivo de los pacientes y resultados del perfil hepático control final durante el tratamiento antimicótico**

Medicamento antimicótico	N° de pacientes en tratamiento	N° de pacientes sin hábito nocivo	N° de pacientes con hábito nocivo		Parámetros del perfil alterado al control final	Pacientes que alteran el perfil
			Alteración en perfil	Sin alteración en perfil		
Fluconazol	15	12	2	1	ALT, AST BT, BI	N° 1 N° 3
Terbinafina	9	8	1	0	ALT	N° 8
Total	24	20	3	1		

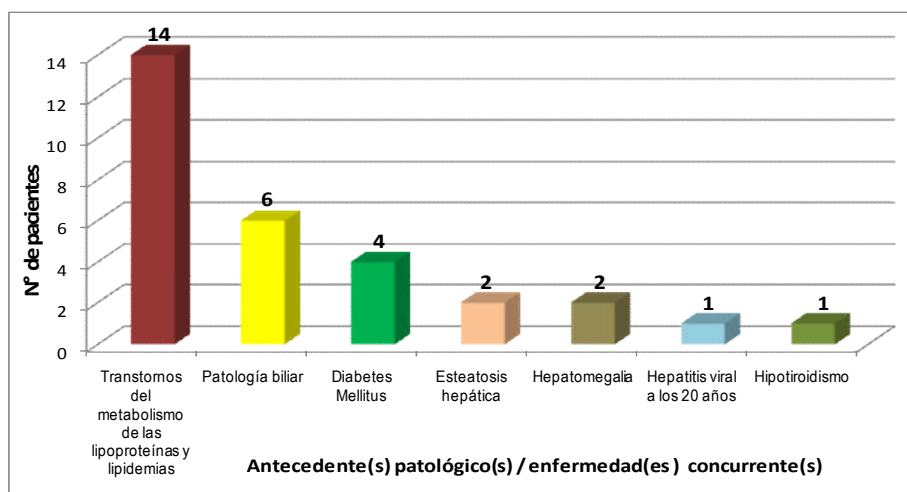
La frecuencia de hábito de ingesta de bebidas alcohólicas en el paciente N° 1 fue (+/+++ ) y en el paciente N° 3 fue ocasional (tratamiento con fluconazol). Para el paciente N° 8 su frecuencia de hábito fue (+/+++ ) (tratamiento con terbinafina).

+ /+++ : Frecuencia de hábito es ocasional

+++ /+++ : Frecuencia de hábito es viciosa

++ /+++ : Frecuencia de hábito es moderada

#### 4.2 Antecedentes patológicos / enfermedades concurrentes



**Figura 2. Cantidad de pacientes del estudio con antecedente(s) patológico(s) / enfermedad(es) concurrente(s)**

Patología biliar: colecistitis crónica calculosa (2 casos), litiasis vesicular (3 casos), colelitiasis (1 caso)

Los antecedente(s) patológico(s) / enfermedad(es) concurrente(s), son los registrados en la historia clínica y algunos deducidos por resultados del perfil hepático basal del paciente. Se ha señalado aquellos que tendrían potencial para alterar el perfil hepático. Entre los antecedentes patológicos y enfermedades concurrentes, más frecuentes se tuvo los trastornos del metabolismo de las lipoproteínas y lipidemias (14/24 pacientes), la patología biliar (6/24 pacientes) y diabetes mellitus (4/24 pacientes) como se observa en la figura 2.

**Tabla 8. Casos de pacientes con antecedente(s) patológico(s)/ enfermedad(es) concomitante(s) al basal con potencial para alteración del perfil control final**

Antecedente(s) patológico(s) / enfermedad(es) concomitante(s) †	Con antecedente patológico / enfermedad concomitante							Sin antecedente patológico/enfermedad concomitante				Total de casos
	Paciente N°											
	1	3	6	7	8	9	10	2	4	5	11	casos
Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas y otras lipidemias	X		X	X	X	X	X					6
Patología biliar			X	X								2
Hepatomegalia		X		X								2
Esteatosis hepática				X			X					2
Diabetes Mellitus				X								1
N° de pacientes con alteración del perfil control final : 11	7							4				
% de pacientes de los 11 que alteraron el perfil hepático	63,6							36,4				

Trastornos de metabolismo de lipoproteínas y otras lipidemias abarca hipercolesterolemia pura, hipertrigliceridemia pura, hiperlipidemia mixta, otras hiperlipidemias, otros trastornos del metabolismo de las lipoproteínas.

Patología biliar: colecistitis crónica calculosa (1 paciente), colecistectomizado por litiasis vesicular (1 paciente).

De los 11 pacientes que alteraron el perfil hepático al control final, el 63,6% tenía antecedente patológico / enfermedad concomitante con potencial para alteración del perfil hepático, mientras que el 36,4 % no.

**Tabla 9. Factor de riesgo para hepatotoxicidad: antecedente(s) patológico(s)/ enfermedad(es) concomitante(s) al basal y alteración del perfil hepático control final de pacientes con tratamiento de fluconazol**

En perfil hepático control final		Factor de riesgo para hepatotoxicidad					
		Antecedente patológico / enfermedad concomitante † al basal					
		Hipertrigliceridemia	Dislipidemia	Diabetes Mellitus	Esteatosis hepática	Hepatomegalia	Patología biliar
Parámetro del perfil alterado	ALT	1	1	1	1	1	1
	AST	1					
	BT					1	
	BI					1	
	GGT		1				1
Total de veces del parámetro alterado		2	2	1	1	3	2

De los 7 pacientes (tratamiento fluconazol) que alteraron el perfil hepático control final; cuatro tuvieron antecedente(s) patológico(s) / enfermedad(es) concomitante(s) al basal y alteraron el perfil control final; siendo la **hepatomegalia** la que estuvo asociada más veces con resultados alterados del perfil, en dos pacientes: uno (paciente N° 7) con elevación de ALT y en otro (paciente N° 3) de bilirrubina total e indirecta al perfil control final.

Cada N° en las celdas significa un caso, no un paciente.

† Dato hallado en historia clínica o deducido a partir del perfil hepático basal del paciente.

**Tabla 10. Factor de riesgo para hepatotoxicidad: antecedente(s) patológico(s)/ enfermedad(es) concomitante(s) al basal y alteración del perfil hepático control final de pacientes con tratamiento de terbinafina**

En perfil hepático control final		Factor de riesgo para hepatotoxicidad			
		Antecedente patológico / enfermedad concomitante † al basal			
		Transtorno del metabolismo de las lipoproteínas y otras lipidemias	Hipertrigliceridemia	Hiperlipidemia	Esteatosis hepática (ecografía)
Parámetro del perfil	ALT			1	
alterado	AST	1			1
	GGT		1		
Total de veces del parámetro alterado		1	1	1	1

De los 4 pacientes (tratamiento terbinafina) que alteraron el perfil hepático control final, tres tuvieron antecedente(s) patológico(s) / enfermedad concomitante al basal y alteraron el perfil hepático control final, el paciente N° 8 mantuvo ALT elevado, el N° 9 elevó GGT, y otro (N° 10) elevó AST (2<sup>do</sup> control) habiendo tenido cada uno, **transtornos del metabolismo de las lipoproteínas y otras lipidemias**, en global. De otro lado el paciente N° 10 tuvo antecedente de **esteatosis hepática**.

Cada N° en las celdas significa un caso, no un paciente.

### 4.3 Condición fisiológica

**Tabla 11. Condición fisiológica con potencial influencia para alteración del perfil hepático control final hallado en once pacientes**

Paciente N°		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Condición fisiológica	Adulto mayor		X			X	X	X				
	Obesidad							X		X		
	Sobrepeso	X	X		X	X			X		X	X
Total de N° de condición(es) fisiológicas		1	2	0	1	2	1	2	1	1	1	1

Adulto mayor: de 60 años o más, definido por la Organización Panamericana de la Salud.

De los 11 pacientes que alteraron el perfil hepático al control final, se halló a sus respectivas fechas de captación lo siguiente: 7 estaban en sobrepeso, 2 eran obesos, 4 pacientes eran adultos mayores, en tanto que uno no presentaba ninguna de éstas condiciones fisiológicas con potencial involucramiento en alteración del perfil.

**Tabla 12. Factor de riesgo para hepatotoxicidad: condición fisiológica y alteración del perfil hepático al control final de pacientes en tratamiento con fluconazol**

En perfil hepático control final		Factor de riesgo para hepatotoxicidad		
		Condición fisiológica		
		Obesidad	Adulto mayor	Sobrepeso
<b>Parámetros del perfil alterado</b>	ALT	1	2	3
	AST			2
	BI		1	1
	GGT		1	
Total de veces del parámetro alterado		1	4	6

De los siete pacientes con tratamiento de fluconazol que alteraron el perfil hepático al control final, cuatro presentaron a la fecha de captación sobrepeso con más repercusión para alterar el perfil ya que habría influido en alterar ALT y AST en dos pacientes, ALT en uno y BI en otro.

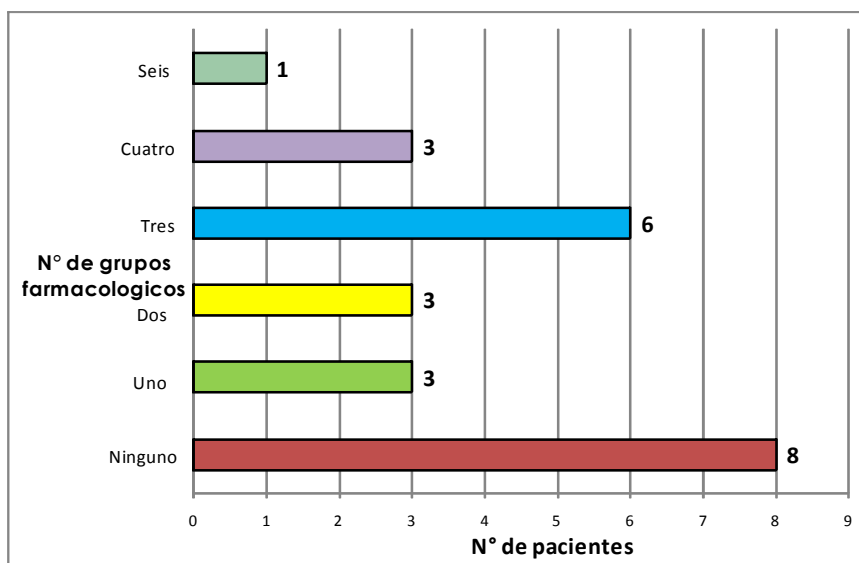
**Tabla 13. Factor de riesgo para hepatotoxicidad: condición fisiológica y alteración del perfil hepático al control final de pacientes en tratamiento con terbinafina**

En perfil hepático control final		Factor de riesgo para hepatotoxicidad	
		Condición fisiológica	
		Sobrepeso	Obesidad
<b>Parámetros del perfil alterado</b>	ALT	2	
	AST	1	
	GGT		1
Total de veces del parámetro alterado		3	1

De los cuatro pacientes con tratamiento de terbinafina que alteraron el perfil hepático al control final, tres presentaron a la fecha de captación sobrepeso en mayor prevalencia, que habría influido en alterar ALT una vez en dos pacientes y AST una vez en un paciente.

Cada N° en las celdas significa un caso, no un paciente.

#### 4.4 Tratamiento farmacológico simultáneo a la terapia antimicótica



**Figura 3. Número de grupos farmacológicos agrupados por ATC del tratamiento concomitante durante el tratamiento antimicótico de los pacientes**

Se utilizó como referencia el índice ATC/DDD 2012(74) para agrupar los medicamentos concomitantemente tomados con el antimicótico por los pacientes, que incluyó los grupos anatómicos siguientes:

- |  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| A Tracto alimentario y metabolismo           | J Antiinfecciosos para uso sistémico |
| B Sangre y formadores de sangre              | M Sistema musculoesquelético         |
| C Sistema cardiovascular                     | N Sistema nervioso                   |
| G Sistema genitourinario y hormonas sexuales | R Sistema respiratorio               |
| H Preparados hormonales sistémicos, excl.    |                                      |

Se observó que de los 24 pacientes del estudio, ocho no tenían tratamiento concomitante a fluconazol o terbinafina vía oral y, en segundo lugar, 6 pacientes tenían tratamiento concomitante con medicamentos de tres grupos farmacológicos. De los seis pacientes, dos alteraron el perfil hepático control final habiendo tenido de tratamiento atorvastatina, medicamento con potencial de alterar el perfil bioquímico hepático, del grupo anatómico del sistema cardiovascular.

**Tabla 14. Factor de riesgo para hepatotoxicidad: tratamiento concomitante y alteración del perfil hepático control final de pacientes en tratamiento con fluconazol**

En perfil hepático		Factor de riesgo para hepatotoxicidad																				
		Tratamiento concomitante a fluconazol (con potencial causalidad de RAM hepático)																				
		Atorva statina	Acido Acetilsa licílico	Amlo dipino	Am+A c. Clav	Capto pril	Cele coxi b	Ciprofl oxacin o	Clopid ogrel	Claritr omicina	Clonaz epam	Doxic iclina	Ibupr ofeno	Fluox etina	Hidrocl ortiazid a	Lorata dina	Metfo rmina	Nimo dipin o	Omepr azol	Pentoxi filina	Predni sona	Telmis artan
control final																						
Parámetros  del perfil  alterado	ALT	2	1 ‡			1	1		1	1			1			1	1		1			
	AST		1 ‡			1				1			1			1						
	BT				1											1						
	BI				1			1								1				1		
GGT		1 §	1							1	1		1	1			1		1		1	
Total de veces-parámetro alterado		2	3	1	2	2	1	1	1	2	1	1	2	1	1	3	1	1	1	1	1	

‡ Ácido acetilsalicílico 500 mg

§ Ácido acetilsalicílico 100 mg

De los pacientes con tratamiento de fluconazol, han sido siete los que alteraron el perfil control final, y de éstos dos tomaban concomitantemente atorvastatina y elevaron ALT.

**Tabla 15. Factor de riesgo para hepatotoxicidad: tratamiento concomitante y alteración del perfil hepático control final de paciente en tratamiento con terbinafina**

En perfil hepático control final		Factor de riesgo para hepatotoxicidad	
		Tratamiento concomitante a terbinafina (con potencial causalidad de RAM hepático)	
		Atorvastatina	
Parámetro del perfil elevado	ALT	1	
Total veces del parámetro elevado		1	

De los pacientes con tratamiento de terbinafina, han sido cuatro los que alteraron el perfil control final, y de éstos un paciente presentó elevación de ALT habiendo tenido de tratamiento concomitante a atorvastatina.

Cada N° en las celdas significa un caso, no un paciente.

#### 4.5 Duración del tratamiento con fluconazol y terbinafina

**Tabla 16. Duración del tratamiento con fluconazol y terbinafina, previo al perfil hepático control y durante el periodo de estudio para cada paciente**

<b>Fluconazol : 150 mg/semanal</b>			
Paciente N°	Días de tratamiento previo al perfil hepático		Días tratamiento, durante el periodo de estudio
	1 <sup>er</sup> control	2 <sup>do</sup> control	
1	8		176
2	75		123
3	75		90
4	30		60
5	30		90
6	25		114
7	30		60
12	74		74
13	111		111
14	14		60
15	30	60	104
16	75		120
17	30		60
18	37	60	105
19	30	60	90
<b>Media</b>	45	No aplica	96

<b>Terbinafina : 250 mg/día</b>			
Paciente N°	Días de tratamiento previo al perfil hepático		Días tratamiento durante el periodo de estudio
	1 <sup>er</sup> control	2 <sup>do</sup> control	
8	4		30
9	30		90
10	14	40	45
11	30	120	195
20	30	45	70
21	44	111	134
22	82		82
23	21		90
24	14		60
<b>Media</b>	30	No aplica	88

##### – Observaciones: tratamiento con fluconazol

**Paciente N° 1:** Tuvo tratamiento antes de su captación al estudio. Al perfil control final, aproximadamente dos meses de tratamiento + 1 mes sin tratamiento + **8 días de tratamiento por el estudio.**

**Paciente N° 6:** Tuvo tratamiento antes del periodo de estudio y captación. Al perfil control final, aproximadamente un mes de tratamiento + 1 mes y 23 días sin tratamiento + **25 días de tratamiento por el estudio.**



**Paciente N° 14:** Al perfil control final aproximadamente un mes de tratamiento + 2 meses sin tratamiento + 2 semanas de tratamiento. Inició tratamiento antes del estudio, tuvo basal previo al inicio del tratamiento con valores normales (excepto BT y BI - diagnostico del síndrome de Gilbert).

**Paciente N° 16:** Inició con fluconazol y al cambio continuo con terbinafina. Los 75 días indicaron tratamiento con fluconazol y es al tiempo al que tuvo su control final.

– **Observaciones del tratamiento con terbinafina:**

**Paciente N° 11:** Inició tratamiento antes del periodo del estudio, tuvo su perfil hepático basal previo al inicio del tratamiento en valor referencial.

**Paciente N° 22:** Tuvo perfil hepático control final a aproximadamente tres meses de tratamiento con terbinafina (82 días) considerado para evaluación de resultados y 17 días sin tratamiento, se reemplazo terbinafina por fluconazol, cubrió estos 17 días con este.

**Tabla 17. Características estadísticas del tiempo de tratamiento con fluconazol de los pacientes del estudio**

Características estadísticas	De los 7 pacientes con alteración del perfil control final	De los 8 pacientes que no tuvieron elevación en el perfil control final	N°						
			1	2	3	4	5	6	7
Pacientes que alteraron el perfil hepático control final									
Días de tratamiento con fluconazol a que se halló alteración según perfil control final	8	75	75	30	30	25	30		
MEDIANA (días) del tiempo de tratamiento con fluconazol a que se toman el perfil hepático control final	30	60							
Tiempo de tratamiento: mínimo (días)- máximo (días)	8 - 75	14 - 111							
MEDIA (días) del tiempo de tratamiento con fluconazol a que se toman el perfil hepático control final	39	61							
Desviación estándar	25,8	29,4							

Pacientes que no elevaron el perfil hepático control final	N°							
	12	13	14	15	16	17	18	19
Días de tratamiento con fluconazol a que no se halló elevación del perfil	74	111	14	60	75	30	60	60

Nota. En pacientes sin elevación en el perfil hepático control final se incluyó a tres con sospecha de síndrome de Gilbert y uno con diagnóstico del síndrome.

Se señalo datos de los 15 pacientes en tratamiento con fluconazol.

**Tabla 18. Características estadísticas del tiempo de tratamiento con terbinafina de los pacientes del estudio**

Características estadísticas	De los 4 pacientes con alteración del perfil hepático control final	De los 5 pacientes que no tuvieron elevación en el perfil hepático control final	Nº			
			8	9	10	11
Pacientes que alteraron el perfil hepático control final						
Días de tratamiento con terbinafina a que se halló alteración según perfil control final	4	30	40	120		
<b>MEDIANA (días)</b> del tiempo de tratamiento con terbinafina a que se toman el perfil hepático control final	35	45				
Tiempo de tratamiento: mínimo (días)- máximo (días)	4 - 120	14 - 111				
<b>MEDIA (días)</b> del tiempo de tratamiento con terbinafina a que se toman el perfil hepático control final	49	55				
<b>Desviación estándar</b>	50,0	41,2				

Pacientes que no elevaron el perfil hepático control final	Nº				
	20	21	22	23	24
Días de tratamiento con terbinafina a que no se halló elevación del perfil	45	111	82	21	14

Nota. En pacientes sin elevación en el perfil hepático control final se incluyó un paciente con sospecha de síndrome de Gilbert.

Se señalo datos de los 9 pacientes en tratamiento con terbinafina.

**Tabla 19. Comparación de características de pacientes con y sin hepatotoxicidad**

Características de pacientes del estudio	Hepatotoxicidad								Total	
	Presentan ¶						No presentan ¶			
Edad	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	N	%	(Grado 0) N	%	N	%
27 - 35	1	0	0	0	1	4.2	3	12.5	4	16.7
36 - 44	0	0	0	0	0	0.0	3	12.5	3	12.5
45 - 53	1	0	0	0	1	4.2	2	8.3	3	12.5
54 - 62	1	0	0	0	1	4.2	4	16.7	5	20.8
63 - 71	0	0	0	0	0	0.0	4	16.7	4	16.7
72 - 80	0	0	0	0	0	0.0	5	20.8	5	20.8
Total de pacientes	3	0	0	0	3	12.5	21	87.5	24	100
Género										
Masculino	3	0	0	0	3	12.5	19	79.2	22	91.7
Femenino	0	0	0	0	0	0.0	2	8.3	2	8.3
Total de pacientes	3	0	0	0	3	12.5	21	87.5	24	100
Tiempo de tratamiento previo al perfil control (días)										
3-50	3	0	0	0	3	12.5	10	41.7	13	54.2
51-98	0	0	0	0	0	0.0	8	33.3	8	33.3
99-146	0	0	0	0	0	0.0	3	12.5	3	12.5
Total de pacientes	3	0	0	0	3	12.5	21	87.5	24	100

¶ Incluye alteración del perfil hepático control, en comparación con el referencial por encima del valor límite inferior en TGP y TGO del grado 1 de hepatotoxicidad hasta el grado 4(43).

¶ Incluye valores del perfil hepático control final sin elevación por encima del referencial de TGP y TGO o elevación de uno o los dos por debajo del límite inferior del grado 1 de hepatotoxicidad(43).

Nota. Dos pacientes con grado 1 de hepatotoxicidad tuvieron tratamiento con fluconazol y uno con terbinafina.

Se sospecho que los pacientes con tratamiento de fluconazol N° 13 y 17 presentaron síndrome de Gilbert\* al perfil basal y control final, el N° 16 al perfil control final y el N° 14 tuvo registrado en su historia clínica diagnóstico de síndrome (evidente al perfil basal y al control final). El paciente N° 20 con tratamiento de terbinafina presentó sospecha del síndrome al perfil control final. Estos pacientes no alteraron parámetro distinto de bilirrubina al control final.

Tiempo de tratamiento previo al perfil control final:

3-50 días: trece pacientes en tratamiento con fluconazol [7] y terbinafina [6].

51-98 días: ocho pacientes en tratamiento con fluconazol [7] y terbinafina [1].

99-146 días: tres pacientes en tratamiento con fluconazol [1] y terbinafina [2].

#### 4.6 Análisis estadístico de resultados del perfil bioquímico hepático

**Tabla 20. Distribución de pacientes según TGO basal y relación con resultados de esta enzima en el perfil control final (sin ser lesión hepática)**

TGO basal  V.R(V.N)= 0-  38 U/L	Resultados del TGO al perfil hepático control final						Total	
	Alteración de TGO en perfil		Sin elevación de TGO en perfil				N	%
					Diagnóstico/Sospecha Sd Gilbert *			
					N	%		
0 - 18	0	0.0	1	4.2	0	0.0	1	4.2
19 -38	2	8.3	14	58.3	5	20.8	21	87.5
39 - 58	1	4.2	1	4.2	0	0.0	2	8.3
Total	3	12.5	16	66.7	5	20.8	24	100

No existe diferencia significativa.

Se observó que no hubo asociación entre los resultados de TGO basal y los resultados del TGO al perfil hepático control final ( $p=0,236$  es  $> 0,05$ ). Del total de pacientes, 8,3% presentaron alteración de TGO al perfil control final, con registro de TGO basal de 19-38 U/L; en tanto que 4,2% con registro de basal de 39-58 U/L.

**Tabla 21. Distribución de pacientes según TGP basal y relación con resultados de esta enzima en el perfil control final (sin ser lesión hepática)**

TGP basal	Resultados del TGP al perfil hepático control final						Total	
V.R.(V.N.)=	Alteración de TGP en perfil		Sin elevación de TGP en perfil				N	%
0-41U/L	N	%	N	%	Diagnóstico/Sospecha Sd Gilbert *			
					N	%		
0 - 20	2	8.3	3	12.5	1	4.2	6	25.0
21 -41	2	8.3	7	29.2	3	12.5	12	50.0
42 - 62	1	4.2	3	12.5	1	4.2	5	20.8
63 - 83	1	4.2	0	0.0	0	0.0	1	4.2
Total	6	25	13	54	5	21	24	100

No existe diferencia significativa.

Se observó que no hubo asociación entre los resultados del TGP basal y los resultados del TGP al perfil hepático control final ( $p=0,292$  es  $> 0,05$ ). Del total de pacientes, 8,3% presentaron alteración de TGP al perfil control final, con registro de TGP basal de 0-20 U/L; y de 21-41 U/L; en tanto que 4,2% con registró de basal de 42-62 U/L y de 63-83 U/L.

**Tabla 22. Niveles de TGO y TGP de pacientes que alteraron el perfil control final vs niveles de TGO y TGP de los que no elevaron el perfil durante el tratamiento**

Enzimas hepáticas	De los 11 pacientes con alteración del perfil control final	De los 13 pacientes sin elevación de parámetros del perfil control final
TGO (AST) : valor referencial 0-38 U/L Media de <b>TGO</b> Rango : valor mínimo-valor máximo	<b>46 U/L</b> 41 - 49 U/L **	<b>24 U/L</b> 17 - 29 U/L
TGP (ALT) : valor referencial 0-41 U/L Media de <b>TGP</b> Rango : valor mínimo-valor máximo	<b>50 U/L</b> 42 - 61 U/L ††	<b>22 U/L</b> 9 - 36 U/L

\*\* incluyó 2 pacientes que alteraron TGO al perfil control y a su vez el TGP

†† incluyó 2 pacientes que alteraron TGP al perfil control y a su vez el TGO

Se observó que la media de los niveles de TGO y TGP de los pacientes sin elevación de parámetros del perfil hepático al control final es menor que el promedio de los pacientes que presentaron alteración del perfil control final (sin ser lesión hepática), que tuvieron promedios de 46 U/L para TGO y 50 U/L para TGP.

**Tabla 23. Distribución de pacientes según colesterol basal y relación con resultados del perfil hepático control final (sin ser lesión hepática)**

Colesterol basal V.R.(V.N.)= 150-  220 mg/dL	Resultados del perfil hepático control final						Total	
	Alteración en perfil		Sin elevación de parámetros en perfil				N	%
					Diagnóstico/Sospecha Sd Gilbert *			
					N	%		
130-220	8	38.1	6	28.6	3	14.3	17	81
221-311	1	4.8	2	9.5	1	4.8	4	19
Total	9	43	8	38	4	19	21	100

No existe diferencia significativa.

Se observó que no hubo relación entre los resultados de colesterol basal y los resultados del perfil hepático control final ( $p=0,603$  es  $> 0,05$ ). Del total de pacientes que registro valor de colesterol basal en rango 130-220 mg/dL, 38,1% presentaron alteración del perfil hepático al control final, mientras que 4,8% lo presentaron con basal de 221-311 mg/dL.

**Tabla 24. Distribución de pacientes según valor de triglicéridos basal y relación con resultados del perfil hepático control final (sin ser lesión hepática)**

Triglicéridos basal V.R.(V.N.)= 35-160 mg/dL	Resultados del perfil hepático control final						Total	
	Alteración en perfil		Sin elevación de parámetros en perfil				N	%
					Diagnóstico/Sospecha Sd Gilbert *			
	N	%	N	%	N	%		
35-160	5	26.3	3	15.8	3	15.8	11	57.9
161-286	2	10.5	3	15.8	1	5.3	6	31.6
287-412	1	5.3	0	0.0	0	0.0	1	5.3
413-538	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
539-664	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
665-790	0	0.0	1	5.3	0	0.0	1	5.3
Total	8	42	7	37	4	21	19	100

No existe diferencia significativa.

Se observó que no hubo relación entre los resultados de triglicéridos basal y los resultados del perfil hepático control final ( $p=0,504$  es  $> 0,05$ ). Del total de pacientes, 26,3% presento alteración del perfil hepático al control final con registro de triglicéridos basal de 35 – 160 mg/dL, 10,5% presento la alteración con basal de 161-286 mg/dL y 5,3% con basal de 287-412 mg/dL.

**Tabla 25. Distribución de pacientes según tratamiento antimicótico y relación con resultados del perfil hepático control final (sin ser lesión hepática)**

Tratamiento antimicótico  oral	Resultados del perfil hepático control final						Total	
	Alteración en perfil		Sin elevación de parámetros del perfil				N	%
	N	%	N	%	Diagnóstico/Sospecha Sd Gilbert *			
					N	%		
Fluconazol	7	29.2	4	16.7	4	16.7	15	62.5
Terbinafina	4	16.7	4	16.7	1	4.2	9	37.5
Total	11	46	8	33	5	21	24	100

No existe diferencia significativa.

Se observó que no hubo asociación entre el tratamiento antimicótico oral que tomaron los pacientes y los resultados del perfil hepático al control final ( $p=0,916$  es  $> 0,05$ ). Del total de pacientes, hicieron alteración del perfil hepático control final, 29,2% en tratamiento con fluconazol y 16,7% con terbinafina.

#### 4.7 Datos de los resultados hallados en evaluación del perfil hepático

**Tabla 26. Alteración de resultados del perfil hepático y hepatotoxicidad al control final de pacientes con tratamiento de fluconazol o terbinafina**

N° de pacientes sin elevación de parámetros del perfil hepático control final (N=13)		N° de pacientes con alteración del perfil hepático control final (N=11)		Total de pacientes del estudio	Hepatotoxicidad grado 1	Alteración del perfil hepático al control final, sin ser lesión hepática
Sin sospecha de Sd. de Gilbert	Sospecha/Diagnóstico de Sd de Gilbert	Con hepatotoxicidad (grado 1)	Sin hepatotoxicidad			
8	5	3	8			
				24	12,5%	45,8%

Prevalencia de alteración =  $\frac{\text{N° de pacientes c/alteración de resultados-perfil}}{\text{N° de pacientes total del estudio}} = \frac{11}{24} = 0,458 \times 100 = 45,8\%$

Prevalencia de hepatotoxicidad =  $\frac{\text{N° de pacientes con hepatotoxicidad}}{\text{N° de pacientes total del estudio}} = \frac{3}{24} = 0,125 \times 100 = 12,5\%$

Durante el periodo del estudio se presentó hepatotoxicidad grado 1(43), en 12,5% de pacientes con tratamiento de fluconazol y terbinafina; mientras que 46% presentaron alteración del perfil hepático al control final, del total de 24 pacientes, siendo la alteración de resultados en valor(es) de ALT, AST, GGT, B.T. , B.I., sin ser calificados de lesión hepática(19).

**Tabla 27. Resumen de las características de resultados del perfil hepático control final de los 11 pacientes que presentaron alteración.**

Característica del parámetro del perfil hepático al control final	Paciente N°											Total de casos
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Elevación sostenida de TGP (ALT)	X							X				2
Elevación sostenida de TGO (AST)	X											1
Elevación de TGP (ALT)				X	X		X				X	4
Elevación de TGO (AST)				X						X		2
Elevación de GGT						X			X			2
Elevación de BI		X	X									2
Elevación de BT			X									1
Total de alteración(es) de parámetro(s) del perfil control final por paciente	2	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1	

Tres casos de hepatotoxicidad grado 1 (N° 1, 4 y 10) de los 11 pacientes con alteración.

**Del paciente N° 1 al N° 7 tuvieron tratamiento con fluconazol:**

**N° 1- al perfil basal:**

ALT y AST elevados (no lesión hepática) que indico hepatotoxicidad grado 1

**N° 6 - al perfil basal:**

ALT y AST elevados (no lesión hepática). GGT en perfil basal en valor normal

**Del paciente N° 8 al N° 11 tuvieron tratamiento con terbinafina:**

**N° 8 -al perfil basal:**

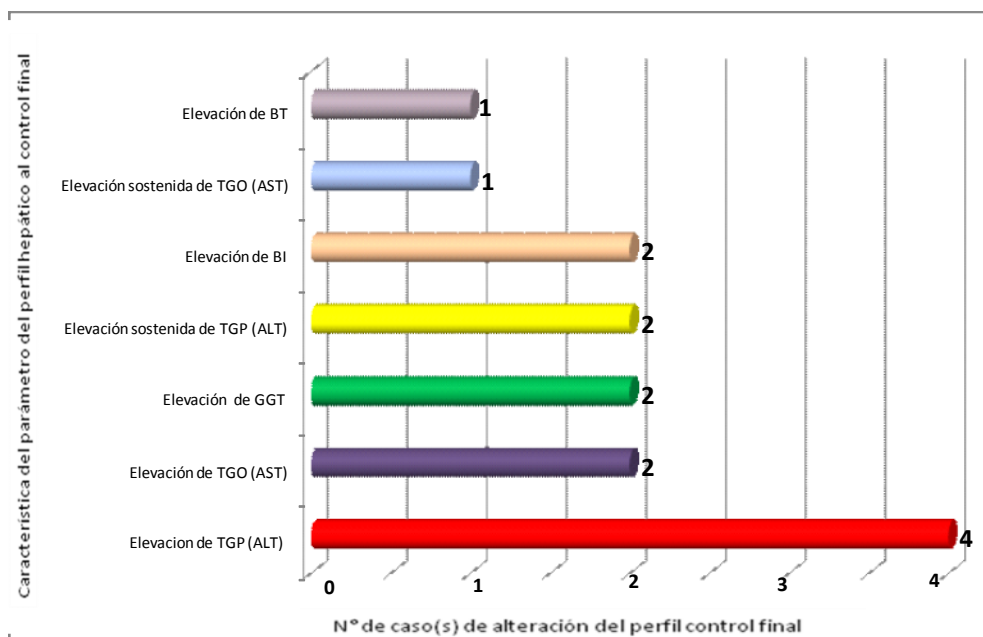
ALT elevado (no lesión hepática).

**N° 9 -al perfil basal:**

ALT elevado (no lesión hepática).

**N° 10 –al primer perfil control:** leve elevación de ALT y AST.

En evaluación de resultados de los pacientes **N° 10 y 11** se considero el segundo perfil.



**Figura 4. Características de alteración del perfil hepático control final de los 11 pacientes y N° de casos presentados durante el tratamiento con fluconazol o terbinafina.**

**Tabla 28. Clasificación de los efectos tóxicos hepáticos de la alteración del perfil control final de los 11 pacientes en tratamiento con fluconazol o terbinafina**

Características de alteración de los parametros del perfil hepático			Elevación de TGP	Elevación de TGO	Elevación sostenida de TGP	Elevación sostenida de TGO	Elevación de GGT	Elevación de B.I.	Elevación de B.T.
Sin hepatotoxicidad			3	1	1	0	2	2	1
TGP	TGO	Grados de hepatotoxicidad (43)							
51,3-102,5	46,3-92,5	Grado 1	1	1	1	1	0	0	0
102,6-205	92,6-185	Grado 2	0	0	0	0	0	0	0
205,1-410	185,1-370	Grado 3	0	0	0	0	0	0	0
> 410	> 370	Grado 4	0	0	0	0	0	0	0
De los 11 pacientes con alteración del perfil, el TGP y TGO, se afectaron en grado 1 de hepatotoxicidad		Nº de veces de alteración del parámetro	4	2	2	1	2	2	1

Valor referencial (V.R.): TGO (AST) = 0-38 U/L

TGP (ALT) = 0-41 U/L

La elevación de GGT, B.T., B.I. en pacientes sin grado de hepatotoxicidad, fue menos de dos veces el límite superior del normal para cuatro pacientes.

#### **Pacientes con tratamiento de fluconazol y grado 1 de hepatotoxicidad:**

**Nº 1: en perfil hepático basal,** tuvo elevado la B.I. (1,11 mg/dL), TGP (25 puntos más del V.R.) y TGO (9 puntos más del V.R.) **y al perfil control final mantuvo sostenida la elevación de estos dos últimos (menos de dos veces del límite superior normal).**



**N° 4: en perfil hepático control final,** por TGP = 61 U/L tuvo grado 1 de hepatotoxicidad.

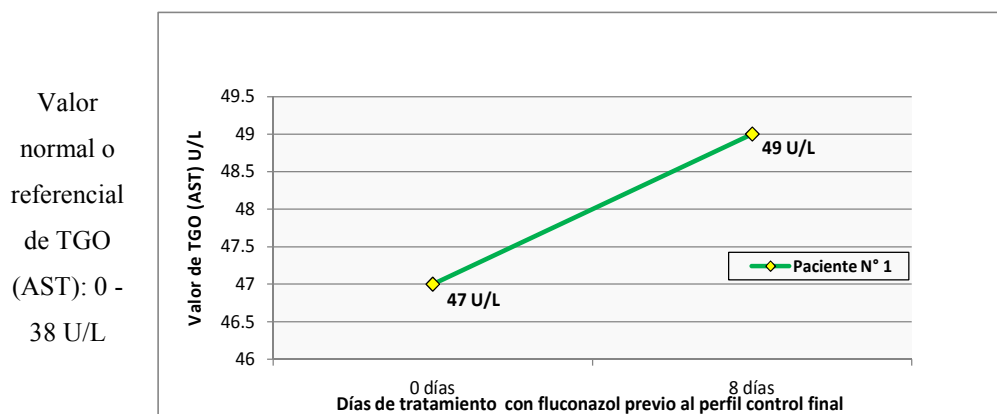
**Paciente con tratamiento de terbinafina y grado 1 de hepatotoxicidad:**

**N° 10:** en primer perfil control por el TGP = 42 U/L y TGO = 39 U/L (sin hepatotoxicidad). **En el segundo perfil control** por TGO = 48 U/L fue grado 1 de hepatotoxicidad.

**Tabla 29. Relación entre tratamiento antimicótico oral y pacientes con y sin hepatotoxicidad.**

Medicamento antimicótico	Pacientes con hepatotoxicidad				N	%	Pacientes sin hepatotoxicidad		Total	
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4			N	%	N	%
<b>Fluconazol</b>	2	0	0	0	2	8.33	13	54.17	15	62.5
<b>Terbinafina</b>	1	0	0	0	1	4.17	8	33.33	9	37.5
Total					3	12.50	21	87.50	24	100

En los 21 pacientes sin hepatotoxicidad, se incluyó cuatro pacientes con sospecha del síndrome de Gilbert y un paciente con el diagnóstico del síndrome.



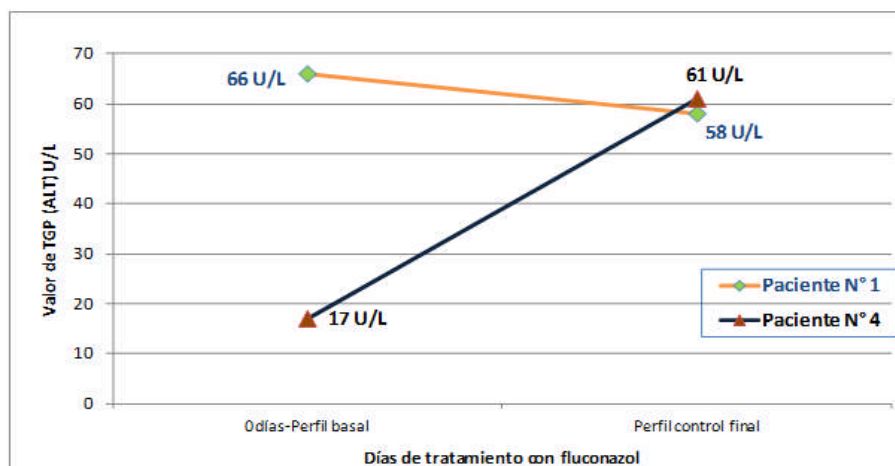
**Figura 5. Nivel sérico de TGO del paciente con grado 1 de hepatotoxicidad, en tratamiento con fluconazol**

Nota. Tuvo tratamiento antes de su captación al estudio. Perfil control final aproximadamente a dos meses de tratamiento + (1 mes sin tratamiento)+ (por el estudio) ocho días de tratamiento.

Se observó que el paciente tuvo elevación sostenida de TGO al perfil control final en comparación con su basal, con grado 1 de hepatotoxicidad. Se produjo elevación en dos puntos del nivel sérico de TGO, indicando hepatotoxicidad sostenida desde el basal en grado 1, para el cual se sospechó que fluconazol, tuvo causalidad improbable, según la evaluación(73).

Paciente	N° 1		N° 4	
	Tiempo	Resultado de TGP	Tiempo	Resultado de TGP
A días sin toma de fluconazol (basal)	0 días	66 U/L	0 días	17 U/L
Días de tratamiento con fluconazol previo al perfil hepático control final (aproximadamente)	8 días	58 U/L	30 días	61 U/L

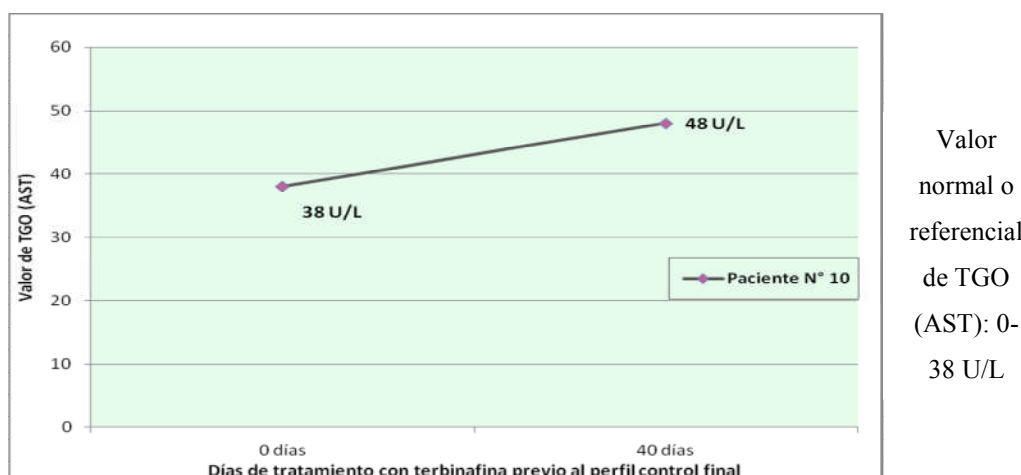
Valor normal o referencial de TGP (ALT): 0-41 U/L



**Figura 6. Nivel sérico de TGP de pacientes con grado 1 de hepatotoxicidad, en tratamiento con fluconazol**

En el paciente N° 1 se observó elevación sostenida del TGP al control final desde su basal quien ya tenía grado 1 de hepatotoxicidad y, en el paciente N° 4, elevación del citado al perfil control, que indicó hepatotoxicidad grado 1.

En el paciente N° 1 se produjo un leve descenso del valor del TGP; sin embargo, se mantuvo la alteración de este al control final, indicando hepatotoxicidad en grado 1, sospechándose que fluconazol tuvo causalidad improbable, según la evaluación(73). Para el paciente N° 4, que fue hallazgo nuevo de hepatotoxicidad grado 1, fluconazol habría tenido causalidad condicional, según la evaluación(73).



**Figura 7. Nivel sérico de TGO del paciente con grado 1 de hepatotoxicidad, en tratamiento con terbinafina**

En el primer perfil control tuvo leve elevación de TGP y TGO (sin ser hepatotoxicidad).

Se observó que el paciente tuvo elevación de TGO (hepatotoxicidad en grado 1) al segundo perfil control, en comparación con su basal. En esta elevación del nivel sérico de TGO, se sospechó que terbinafina habría tenido causalidad posible, según la evaluación(73).

#### **4.8 Etiología sospechosa mayor en alteración del perfil hepático control final, distinto del antimicótico**

**Tabla 30. Causales sospechosos de la alteración del perfil hepático control final, distinto al antimicótico, de los pacientes en estudio.**

Causales sospechosos de la alteración del perfil hepático control final	N° de pacientes
Atorvastatina	2
Fluoxetina	1
Sospecha de esteatosis o de NASH c/2 factores de riesgo	4 ‡‡ §§
Sospecha de esteatosis o de NASH c/3 factores de riesgo	1

Etiología sospechosa en perfil alterado	N° Pacientes	%
Medicamentos	3	38
Condición patológica de antecedente, al basal o al perfil control final	5	63

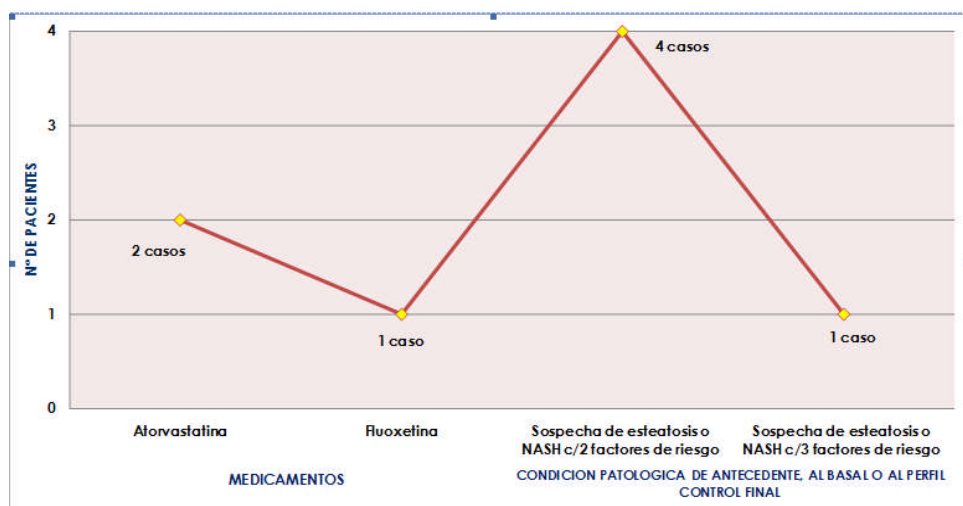
Nota. Fueron 13 pacientes sin alteración del perfil control final y 11 los que presentaron alteración del perfil.

#### **Casos de hepatotoxicidad grado 1**

‡‡: Incluye caso de paciente N° 1. Es sospechoso de que fluconazol, habría tenido causalidad improbable en la elevación sostenida de ALT y AST al control final.

§§: Incluye caso de paciente N° 4. Es sospechoso de que fluconazol, habría tenido una causalidad condicional en la elevación de ALT y AST al control final.

|| |: Incluye caso de paciente N° 10. Es sospechoso de que terbinafina, habría tenido una causalidad posible en la elevación de AST al 2<sup>do</sup> control.



**Figura 8. Causales sospechosos de la alteración en resultados del perfil hepático control final, distinto al antimicótico**

**Tabla 31. Causales sospechosos de la alteración del perfil hepático control final, distinto a fluconazol.**

En perfil hepático control final		Fármaco y condición patológica de antecedente, al basal o al tiempo del perfil hepático control final			
		Atorvastatina	Fluoxetina	Sospecha esteatosis o NASH c/3 factores de riesgo	Sospecha esteatosis o NASH c/2 factores de riesgo
Parámetro del perfil alterado	ALT	1		1	2
	AST				2
	GGT		1		
Total de parámetros hepáticos alterados		1	1	1	4

Según revisión bibliográfica, como causal sospechoso en la alteración del perfil hepático al control final, destaco la condición adicional siguiente presente al tratamiento con fluconazol, en dos pacientes que presentaron, **sospecha de esteatosis o de NASH con 2 factores de riesgo** de hiperlipidemia-hipertrigliceridemia al basal y sobrepeso a la fecha de captación que habría sido el más influyente en la elevación sostenida de ALT y AST en un paciente y en otro con factores de sobrepeso a la fecha de captación e hipercolesterolemia al control final que se sospecho influyo en la elevación de ALT y AST.

**Tabla 32. Causales sospechosos de la alteración del perfil hepático control final, distinto a terbinafina.**

En perfil hepático control final		Fármaco y condición patológica de antecedente o al tiempo del perfil hepático control final	
		Atorvastatina	Sospecha de esteatosis o de NASH c/2 factores de riesgo
Parámetro del perfil alterado	ALT	1	1
	AST		1
Total de parámetros hepáticos alterados		1	2

Según revisión bibliográfica, como causal sospechoso en la alteración del perfil hepático al control final, destaco la condición adicional siguiente presente al tratamiento con terbinafina, en dos pacientes que presentaron, **sospecha de esteatosis o de NASH con 2 factores de riesgo** de sobrepeso a la captación e hiperlipidemia-hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia de antecedente y al perfil control final que habría influido en la elevación sostenida de ALT en un paciente y con los factores de sobrepeso a la fecha de captación e hiperlipidemia-hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia al primer perfil control que se sospecho influyo en la elevación de AST al segundo control en otro paciente.

Cada N° en las celdas significa un caso, no un paciente.

#### **4.9 Categoría de causalidad atribuida al antimicótico en la alteración del perfil hepático control, según aplicación del algoritmo(73)**

**Tabla 33. Tiempo de exposición a fluconazol y relación de causalidad de la RAM según el Algoritmo de Decisión(73)**

Paciente N°	Tiempo de tratamiento con fluconazol, previo al perfil control final (días) (aproximadamente)	Categorías según el Algoritmo de Causalidad halladas para fluconazol, por evaluación	Intervalo de tiempo de toma de fluconazol previo al perfil control final (días) (aproximadamente)		Casos	%
1	8	Improbable	Menos de 30		2	28.6
2	75	Posible	30		3	42.9
3	75	Posible	75		2	28.6
4	30	Condicional	Total		7	100
5	30	Condicional				
6	25	Improbable				
7	30	Condicional				

Los pacientes N° 1 y N° 4 fueron casos hallados de hepatotoxicidad grado 1.

El rango de tiempo de exposición, del paciente a fluconazol en dosis de tratamiento para onicomycosis como agente etiológico sospechoso necesario para alterar el perfil hepático al control final, ha sido de menos de 30 días a 75 días.

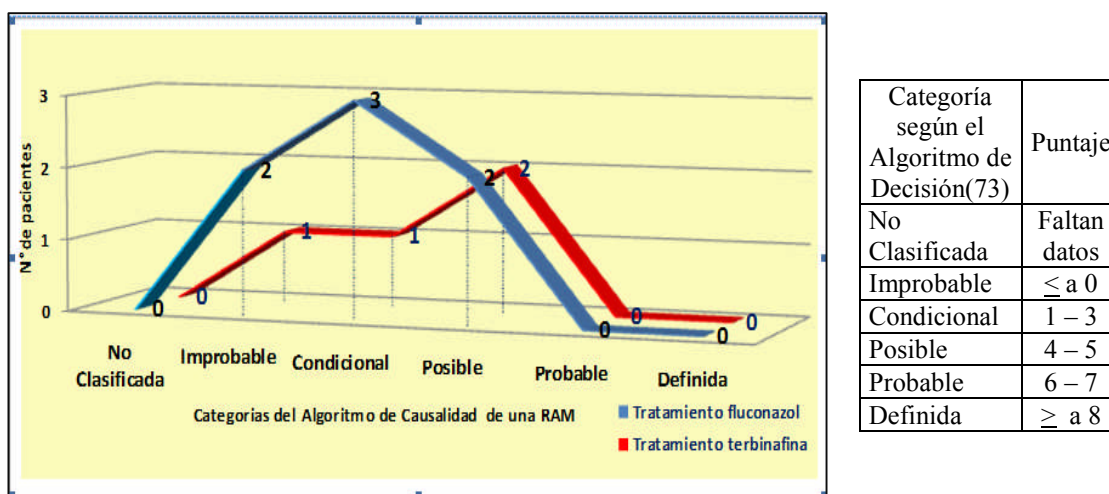
**Tabla 34. Tiempo de exposición a terbinafina y relación de causalidad de la RAM según el Algoritmo de Decisión(73)**

Paciente Nº	Tiempo de tratamiento con terbinafina, previo al perfil control final (días) (aproximadamente)		Categorías según Algoritmo de Causalidad halladas para terbinafina, por evaluación	Intervalo de tiempo de toma de terbinafina previo al perfil control final (días) (aproximadamente)	Casos	%
	1 <sup>er</sup> perfil control	2 <sup>do</sup> perfil control				
8	4	-	Improbable	menor o igual a 40	3	75
9	30	-	Posible	120	1	25
10	14	40	Posible	Total	4	100
11	30	120	Condicional			

El paciente N° 10 fue caso hallado de hepatotoxicidad grado 1.

El rango de tiempo de exposición del paciente a terbinafina en dosis de tratamiento de onicomycosis como agente etiológico sospechoso necesario para alterar el perfil hepático control final, fue menor o igual de 40 días a 120 días.

**Tabla 35. Evaluación de la relación de causalidad de la RAM: alteración de resultados del perfil hepático control final durante el tratamiento antimicótico**



**Figura 9. Evaluación de la relación de causalidad de la alteración de resultados del perfil hepático control final por fluconazol y terbinafina**

## V. DISCUSIÓN

El presente trabajo es el primer estudio realizado en el Hospital Militar Central en pacientes ambulatorios con onicomycosis del pie atendidos en Consultorios de Dermatología, que inician tratamiento con fluconazol o terbinafina vía oral. De un total de 143 pacientes identificados en los primeros tres meses del estudio, se recopiló la información pertinente que incluyó la revisión de las historias clínicas. De estos 24, cumplieron los criterios de inclusión y exclusión planteados, siendo en el período de seis meses que se evaluaron sus resultados del perfil bioquímico hepático durante el tratamiento con fluconazol o terbinafina.

Un paciente (asignado N° 11) fue caso excepcional, ya que fue captado fuera del periodo establecido (enero 2008) y estuvo en tratamiento continuo con terbinafina, desde antes del estudio; pero, su perfil hepático basal previo a iniciar el tratamiento estuvo en el rango referencial, criterio que permitió incluirlo y se detectó elevación de ALT al segundo perfil control, considerado para evaluar el resultado.

De los pacientes seleccionados, 11 presentaron alteración del perfil hepático al control final sin ser lesión hepática(19) durante el tratamiento en el periodo señalado; entre ellos se hallaron tres casos de hepatotoxicidad grado 1 como se observa en la tabla 26 y anexo 5. Según un metaanálisis(46) la incidencia de lesión hepática asociada con terapia antifúngica, en general fue menor al 2 %. Las reacciones adversas asociadas con el uso de antifúngicos orales son usualmente leves, transitorias y reversibles al discontinuar la terapia(46), lo que es coincidente con lo hallado en este estudio.

De 24 pacientes, 92% eran varones y 8% mujeres como se observa en tabla 1. Se encontró que todos los pacientes que alteraron el perfil hepático al control final fueron varones [11] (tabla 6). En los casos de hepatotoxicidad asociada con fluconazol, no se ha observado relación obvia con el género del paciente(54), lo cual se confirma en este estudio, ya que no se encuentra asociación entre el género de los pacientes en tratamiento con fluconazol y además terbinafina, y los resultados del perfil hepático al control final, (Chi-cuadrado=1,846 ( $p=0,174$ )), es decir, no existe diferencia significativa (tabla 6).

La media de la edad de los 24 pacientes fue 56 años (tabla 1) y la media de los 11 que hicieron alteración del perfil hepático fue 52 años (tabla 5). En el estudio se determinó que la alteración del perfil hepático al control final se presentó sobre todo en pacientes con edades de 27 a 44 años (20,8%), como se observa en la tabla 4. De los pacientes en tratamiento con terbinafina, que alteraron su perfil hepático, sus edades estaban en el rango de 31 a 56 años (tabla 5), con una mediana de 41 años. Según 722 reportes de eventos adversos reportados a enero del 2008, en conexión con terbinafina (todas las formas de dosificación), 70 describieron reacciones hepáticas y 61 estaban implicadas con terbinafina oral como el único medicamento sospechoso. La onicomycosis fue la razón más común para el uso de terbinafina; la edad del paciente osciló desde 20 a 85 años (mediana 58 años); además, hombres y mujeres fueron afectados por igual(69), no existiendo semejanza, por el rango de edades, entre los pacientes de la cita bibliográfica y el presente.

En un estudio(75) se evaluó la seguridad de terbinafina en 38 pacientes, hombres mayores de 60 años (61 a 84 años) con una edad media de 67,6 años, en 12 semanas de tratamiento con terbinafina, con 60 semanas de seguimiento. Se demostró que el tratamiento de tres meses con terbinafina, en dosis de 250 mg/d, se tolera bien en esta población. No se encontró efectos secundarios significativos relacionados con el tratamiento de terbinafina durante las 72 semanas, esto es concordante con lo hallado en el presente trabajo, aunque la edad media de los pacientes fue 42 años. Según una revisión de casos(28), un factor de riesgo común para lesión hepática severa relacionado a terbinafina parece ser la edad mayor a 50 años, afección hepática no presentada en el estudio. Para casos de hepatotoxicidad asociada con fluconazol no se ha observado una relación obvia con la edad del paciente(54). En el estudio se halla que no hay asociación entre la edad de los pacientes en tratamiento con fluconazol o terbinafina y los resultados del perfil hepático al control final, (Chi-cuadrado=3,524 ( $p=0,620$ )), es decir, no existe diferencia significativa (tabla 4), lo cual es concordante con lo citado por la referencia sobre fluconazol.

Para el estudio se recopiló información sobre los otros medicamentos tomados desde tres meses previos a la captación del paciente y los tomados simultáneamente con los antimicóticos por los pacientes del estudio, lo que serviría



para la evaluación de causalidad de la alteración del perfil hepático y hepatotoxicidad (figura 3, tablas 14, 15, y anexo 5). El periodo de latencia entre la exposición al fármaco y la presentación de hepatotoxicidad varía de días a años; deben considerarse como especialmente sospechosos los medicamentos tomados en los tres meses previos(17), lo que es importante y se tomó en cuenta.

En el presente trabajo se encontró como relevante que el 42,9% de casos de alteración del perfil hepático al control final tenía un periodo de tiempo, entre la administración de fluconazol y la aparición de alteración del perfil, igual a 30 días (tabla 33 y anexo 5). Con respecto a terbinafina, se encontró que, en el 75% de los casos la alteración tuvo un periodo de tiempo, entre la administración y la aparición de alteración del perfil, menor o igual a 40 días (tabla 34 y anexo 5). En varios artículos, los niveles de transaminasas elevadas fueron mayormente detectados durante el intervalo de la segunda a sexta semana después del inicio de la terapia con antifúngicos orales(47). Smith SW, Sealy DP, Scheneider F, Lackland D, (1995) notaron que la mayoría de los eventos adversos en los pacientes que recibieron fluconazol por onicomycosis ocurrieron dentro del primer mes(54). En otro estudio 361 reportes documentaron el inicio de la reacción adversa hepática dentro del primer mes de tratamiento con terbinafina y 80% dentro de siete semanas. La mayoría de los reportes documentan anomalías menores de función hepática y en menor número otros(69). El inicio en los cambios en las pruebas de función hepática ocurre después de tres semanas de terapia con terbinafina(27). Estas referencias guardan relación en el tiempo de aparición de alteración del perfil hepático que se halla por ambos antimicóticos en este estudio.

En el periodo del estudio, previo al tratamiento antimicótico, a los pacientes sin perfil basal en historia clínica se les indicó la toma de un perfil bioquímico basal (incluye ALT, AST, GGT, FA y bilirrubinas, colesterol y triglicéridos, proteínas y albúmina) (tabla 2 y anexo 5) y un perfil hepático control a los 15 días, 1 mes, 2, 3 y 4 meses; sin embargo ciertos pacientes no cumplieron en la toma de tal perfil (tabla 16 y anexo 5). El metaanálisis de Chian-Hsueh Chang *et. al.* (2007)(46) cita que la función hepática de los pacientes enrolados fue monitorizada cada dos semanas para el uso de antifúngicos orales de dos a seis semanas y en intervalos mensuales para el uso de ocho semanas o más en los ensayos clínicos. Terbinafina continúa de

250 mg/día y fluconazol intermitente 150 mg/sem fueron usados para tratar dermatofitosis y onicomicosis. Goldstein (2011)(57) sugiere chequear aminotransferasas séricas de base antes que los pacientes sean tratados con terbinafina oral continua [Grado 2 C (anexo 4)](72). La monitorización periódica de enzimas hepáticas es recomendada para todos los pacientes que reciben terbinafina diariamente por más de cuatro a seis semanas(60). Ajit (2003)(27) sugiere la monitorización clínica de pacientes y evaluación de bioquímica hepática a través de pruebas sanguíneas periódicas, después de confirmación de función hepática normal en el inicio de terapia con terbinafina. Lo citado ha sido referencia para establecer la monitorización del perfil hepático al basal y a períodos de tiempo para el control final. En el presente estudio, de los siete pacientes que alteraron el perfil hepático al control final durante el tratamiento con fluconazol, tres presentaron anomalía hepática / biliar de antecedente (tabla 8 y anexo 5). Según Goldstein (2011)(57), generalmente la monitorización rutinaria de enzimas hepáticas no es recomendada con la terapia intermitente de pulso con fluconazol, excepto en pacientes con anomalías hepáticas preexistentes y no se sugiere chequear aminotransferasas séricas en pacientes sin enfermedad hepática subyacente tratados con fluconazol una vez semanalmente [Grado 2C (anexo 4)](72); es así que si aplicaría realizar la citada monitorización en los pacientes con fluconazol, ya que algunos de ellos tenían tal antecedente.

En el estudio se consideró en la evaluación del paciente, las siguientes condiciones fisiológicas: obesidad, sobrepeso y adulto mayor. A la fecha de captación, 10 pacientes de los 11 que tuvieron alteración del perfil hepático al control final tenían condición(es) fisiológica(s) con potencial influencia para alterar el perfil, razón por la que se consideró en la evaluación del agente sospechoso de la alteración. Un paciente no presentó condición fisiológica influyente en la alteración citada (tabla 11 y anexo 5). Las condiciones citadas tienen fundamento para considerarlos en la evaluación de causalidad de RAM hepática, ya que la obesidad es factor de riesgo para enfermedad hepática, entre otros(76). Otro factor es la edad, los adultos mayores tienen el riesgo aumentado(21); y es la condición fisiológica subyacente crítica para la segura administración de medicamentos en adultos mayores(29).

De los 11 pacientes con alteración del perfil hepático al control final, siete tuvieron tratamiento con fluconazol, de ellos, seis presentaron elevación en el perfil al control final, estando sus basales en valor referencial y uno tuvo elevación previa de dos parámetros al perfil basal, que sostuvo al control final. Además, de estos siete pacientes, cinco no tenían antecedente de enfermedad hepática o concomitante al basal y los otros dos sí, de antecedente (tablas 8, 9, y anexo 5). Los siete pacientes citados tenían polifarmacia: antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, antiagregante plaquetario, estatinas, antiulceroso, hipoglicemiante, antidepresivo, ansiolítico, antihipertensivo, diurético, antihistamínico, vasodilatador cerebral y medicamento para trastornos circulatorios (tabla 14 y anexo 5). De los cuatro pacientes que tuvieron tratamiento con terbinafina, tres presentaron elevación en el perfil hepático control final estando sus basales en valor referencial y uno tuvo elevación de un parámetro al perfil basal con persistencia al control final. Además, tres no tenían antecedente de patología hepática ni al basal y uno sí de antecedente (tablas 8, 10, y anexo 5). De los cuatro pacientes citados, solo uno tuvo tratamiento concomitante con estatinas (tabla 15 y anexo 5). No existen interacciones registradas de los medicamentos citados con fluconazol ni terbinafina que influyan en los resultados elevados o alterados persistentes del perfil control final(56, 58). Los 13 pacientes restantes no presentaron elevación en el perfil hepático al control final; además del antimicótico, nueve de ellos tomaban dos o más medicamentos.

Se halló tres casos de hepatotoxicidad grado 1, lo que representa el 27,3% de los 11 pacientes que alteraron el perfil (tablas 27 y 28) tratados con fluconazol o terbinafina. De estos casos, dos eran tratados con fluconazol (8,3% de 24 pacientes) y uno con terbinafina (4,2 % de 24 pacientes), tal como se observa en la tabla 29, figuras 5, 6, 7, y anexo 5. De los pacientes tratados con fluconazol, uno tenía en el perfil basal ALT y AST elevados (hepatotoxicidad grado 1) mantenidos al control final

Entre los efectos adversos por fluconazol se registra hepatotoxicidad(52). Aproximadamente 1% de los pacientes tratados con fluconazol presentan elevación de transaminasas séricas más de ocho veces el límite superior del normal. Entre los signos se incluyen bilirrubina y aspartato transaminasa elevadas(58). En un estudio dosis-hallazgo, fluconazol de 150, 300, 450 mg una vez semanalmente o placebo fueron administrados para onicomycosis, los eventos adversos fueron generalmente

leves a moderados en severidad. Fluconazol fue discontinuado debido a anormalidad en el análisis de laboratorio en la siguiente proporción de pacientes: grupo 150 mg (1%, AR a fluconazol: 0%), grupo 300 mg (2%, AR: 1%), grupo 450 mg (1%, AR: 0%) y placebo (1%). Los cambios en los valores de laboratorio-mediana en los grupos fluconazol y placebo fueron similares, y ninguno de los cambios en los parámetros de laboratorio en el grupo del medicamento fueron clínicamente significativos. Cinco pacientes (cuatro en grupo fluconazol y uno en grupo placebo) discontinuaron el estudio debido a anormalidades en pruebas de función hepática. Los cambios en las pruebas de función hepática fueron relacionados al medicamento en los siguientes casos: 150 mg, 300 mg y placebo, un paciente en cada grupo(54).

En Micromedex® Healthcare(58) se registra, en los efectos adversos hepáticos por terbinafina, enzimas hepáticas incrementadas más de dos veces el límite superior del normal con la terapia oral, en una incidencia de 3,3% de pacientes (n=465) tratados comparado a 1,4% (n=137) tratados con placebo(66). Se ha reportado hasta 4% la elevación en los test de función hepática (alanina y aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina y gamma-glutamilttransferasa) en pacientes durante la terapia con terbinafina oral(51).

Cuatro estudios postmarketing de farmacovigilancia abiertos, prospectivos y no controlados fueron conducidos en cuatro países para ampliar la base de datos de seguridad de terbinafina oral. De 25884 pacientes que entraron al estudio, 38,6% tuvieron enfermedades concomitantes, 42,8% estuvieron tomando otros medicamentos y 22,7% fueron mayores de 60 años. La indicación predominante para el tratamiento de terbinafina fue onicomicosis 72,2%. La incidencia de eventos adversos fue 10,5% y no involucró al hepático en la mayoría(46).

En un grupo de 30 pacientes, mayores de 60 años, quienes recibieron 12 semanas de tratamiento con terbinafina no ocurrieron eventos adversos serios(75). El uso de medicación concomitante fue común, 93,3% de pacientes recibían al menos una prescripción o medicamento de venta libre durante el tratamiento y 27% recibía medicamentos con conocidas interacciones con antifúngicos azoles. Aunque 16 pacientes usaron medicamentos metabolizados por CYP2D6, no ocurrieron interacciones entre estos agentes y terbinafina, ni consecuencias clínicas.

En este estudio se detectaron tres casos de hepatotoxicidad grado 1 (tablas 19, 28, 29, y anexo 5). Respecto al tratamiento con fluconazol, el paciente N° 1 tuvo asociado, como causal supuesto, a la sospecha de esteatosis hepática / de esteatohepatitis no alcohólica con dos factores de riesgo: hipertrigliceridemia al basal y sobrepeso a la fecha de captación, y el N° 4 con los 2 factores de riesgo: sobrepeso a la fecha de captación e hipercolesterolemia al perfil control (tabla 30 y anexo 5), teniendo fluconazol según aplicación del algoritmo(73) sospecha de una causalidad improbable para el primer caso y condicional para el segundo (tabla 33 y anexo 5). Por otro lado, en lo que respecta al tratamiento con terbinafina, se halló el tercer caso de hepatotoxicidad en el paciente N° 10, en quien se asocio como causal supuesto la sospecha de esteatosis hepática / de esteatohepatitis no alcohólica con dos factores de riesgo: sobrepeso a la fecha de captación e hiperlipidemia al primer control (tabla 30 y anexo 5), considerándose a terbinafina según la aplicación del algoritmo(73) sospechosa de la RAM con causalidad posible (tabla 34 y anexo 5). En un estudio(77), se señala entre los fármacos que con más frecuencia producen hepatotoxicidad estarían los analgésicos de tipo antiinflamatorio no esteroideos, antibióticos (no fluconazol ni terbinafina) y otros; lo cual es coincidente a lo hallado por la aplicación del algoritmo que no atribuye causalidad significativa para los antimicóticos en estudio, en la alteración del perfil. Así, no se encuentra asociación entre el tratamiento con fluconazol ni terbinafina vía oral y los resultados del perfil hepático al control final, (Chi-cuadrado=0,011 ( $p=0,916$ )), es decir, no existe diferencia significativa (tabla 25).

Al inicio del tratamiento, en el perfil hepático basal de los 24 de pacientes evaluados el 92% (22 casos) tuvieron TGO en valor referencial frente a 8 % (dos casos) que la tuvieron elevada. Con respecto al TGP el 75% (18 casos) la tuvieron en valor referencial y el 25 % (seis casos) por encima de este (tabla 3). En el estudio se encuentra que no existe diferencia significativa, es decir, no existe asociación entre los resultados del TGO basal y los del TGO al perfil control final (Chi-cuadrado=2,884 ( $p=0,236$ )) (tabla 20). Con respecto al TGP no hay diferencia significativa, es decir, no existe asociación entre los resultados del TGP basal y los del TGP al perfil control final (Chi-cuadrado=3,733 ( $p=0,292$ )) (tabla 21). Un estudio con 504 pacientes, en el cual aquellos con enzimas hepáticas anormales de base fueron excluidos, mostraron niveles de elevación de alanina aminotransferasa y

aspartato aminotransferasa en plasma no clínicamente significativo, cuando fueron evaluados a seis semanas del tratamiento con terbinafina 250 mg/d(78), coincidente con lo hallado en este estudio. Si bien no está relacionado con los antifúngicos orales(79), se cita como referente; un estudio concluyó que los sujetos de estudio con enzimas hepáticas elevadas al basal tuvieron mayor incidencia de leve a moderada elevación y no severa en bioquímica hepática, que aquellos con enzimas hepáticas al basal en valor normal a quienes se prescribió estatinas.

Se consideró necesario solicitarle en el perfil bioquímico hepático basal al paciente, análisis de colesterol y triglicéridos. Es importante considerar factores secundarios que pueden afectar los niveles de lípidos, incluyen entre otros, a las enfermedades hepáticas(80). En hombres y mujeres (69%), una elevación inexplicable de aminotransferasas estuvo significativamente asociada, entre otros factores, con triglicéridos elevados ( $p < 0,05$ )(76). El diagnóstico de dislipidemia se sospecha por la anamnesis que debe investigar las causas secundarias, por ejemplo las hepatopatías, entre otras, como enfermedades concomitantes(81). En el estudio desarrollado, se encontró que no existe asociación entre los resultados de colesterol basal y los del perfil hepático control final (Chi-cuadrado=0,643 ( $p=0,603$ )), es decir, no existe diferencia significativa (tabla 23). Asimismo, no existe asociación entre los resultados de triglicéridos basal y los del perfil hepático control final (Chi-cuadrado=2,342 ( $p=0,504$ )), esto es no existe diferencia significativa (tabla 24). Los resultados hallados no son similares con lo indicado por las referencias citadas, ya que se encontró -en ciertos pacientes evaluados- trastornos del metabolismo de las lipoproteínas y otras lipidemias de antecedente, al basal o control final y, sin embargo, no se halló hepatopatías al perfil control final, aún habiendo estado en tratamiento antimicótico; y además algunos con polifarmacia, solo se halló leve elevación en parámetros del perfil, entre ellos hubo tres casos de hepatotoxicidad grado 1, que fueron de gravedad no serio.

De los 11 pacientes con alteración del perfil hepático al control final, a ninguno se le suspendió el tratamiento oral con fluconazol o terbinafina. Chian-Hsui Chang *et al.*(2007) reporta que la elevación de transaminasas, que no requirió suspensión del tratamiento para onicomicosis con terbinafina 250 mg/d, fue de 0-2,15% y para fluconazol 150 mg/sem de 0-4,55%. Los riesgos agrupados de

desarrollar niveles de transaminasas elevadas que no requerían discontinuación del tratamiento estuvo en promedio de 1% para regímenes intermitentes (fluconazol) evaluados. En ensayos controlados, no aleatorizados y aleatorizados, los riesgos agrupados estimados de resultados de seguridad para elevación de transaminasas que no requirió suspensión del tratamiento fueron para terbinafina 250mg/d 0,70% (IC 95%,0,09%-1,30%) y para fluconazol 150 mg/sem de 0,58% (IC 95%,0,00%-1,47%)(46). Es concordante con los resultados, la innecesaria suspensión de los antimicóticos en estudio por la baja significancia de gravedad en alteración del perfil.

De los 11 pacientes con terapia de fluconazol y terbinafina, con transaminasas, gamma-glutamilttransferasa y bilirrubinas alteradas al control final; cuantitativamente no existieron diferencias significativas en resultados al perfil control final, para ambos tratamientos (anexo 5). Se encontró que fluconazol tuvo mejor perfil de seguridad en lo hepático que otro antifúngico con el riesgo de resultados de pruebas de función hepática anormal requiriendo o no requiriendo suspensión del tratamiento, de 0,7% y 9,3%, respectivamente. Estos hallazgos, están en concordancia con los resultados de previos metaanálisis y estudios basados en la población, y sugieren que fluconazol es bien tolerado y seguro(82). En un metaanálisis 10 de 122 estudios con aproximadamente 20000 pacientes enrolados, se encontró que la terapia antifúngica oral contra dermatofitosis superficial y onicomycosis, incluyendo intermitente y continúa terbinafina, itraconazol y fluconazol, estuvieron asociados con un bajo riesgo de eventos adversos en una población inmunocompetente. Estos hallazgos en concordancia con los resultados de previos estudios, sugieren que la terapia antifúngica oral fue bien tolerada y segura en general en una población inmunocompetente(46); como también se refleja en el presente estudio, según los resultados del perfil hepático control final.

El presente estudio se constituye en un primer paso dentro del contexto de la farmacovigilancia que podría ser útil como precedente y para plantear estrategias que sirvan para superar las dificultades que se afrontan al realizar un estudio de este tipo. Asimismo, se sugiere llevar a cabo estudios farmacoepidemiológicos con pacientes en tratamiento con medicamentos de importante metabolismo hepático, realizando el seguimiento farmacoterapéutico.

## VI. CONCLUSIONES

- Se halló once pacientes con niveles de parámetros del perfil alterados de severidad leve durante el tratamiento antimicótico oral, cabe resaltar que no hubo compromiso del paciente en muchos casos para realizarse la toma del perfil control final, así como de continuidad en asistir a consultorios de dermatología para su(s) control(es).
- En los 24 pacientes con tratamiento para onicomycosis del pie se detectaron 11 pacientes con alteración del perfil hepático al control final (46% del total), de los cuales, siete tomaban fluconazol y cuatro, terbinafina. De éstos, tres casos (12,5% del total), dos pacientes con fluconazol y uno con terbinafina fueron los que presentaron hepatotoxicidad grado 1.
- Los causales sospechosos de la alteración del perfil hepático control final de los pacientes en estudio de mayor trascendencia, fueron la sospecha de esteatosis hepática o de esteatohepatitis no alcohólica con dos factores de riesgo y atorvastatina como tratamiento concomitante a los antimicóticos estudiados. Por análisis estadístico, en relación a factores de riesgo para hepatotoxicidad, se halló que no existe asociación entre edad, género, resultados basales de transaminasa glutámico oxalacética, de transaminasa glutámico pirúvica, de colesterol, de triglicéridos, el tratamiento fluconazol y terbinafina vía oral que cumplieron los pacientes y los resultados del perfil hepático control final durante el tratamiento para onicomycosis del pie.
- Se determinó la causalidad de la alteración del perfil hepático al control final hallada en 11 pacientes según la aplicación del Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una RAM, atribuyéndose que en los siete pacientes con fluconazol en causalidad: tres corresponden a condicional, dos a posible y dos a improbable. En tanto que, en los cuatro pacientes con terbinafina en causalidad: dos corresponden a posible, uno a condicional y uno a improbable. La gravedad de la RAM según evaluación de los casos, fue de tipo no serio.



## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thapa BR, Walia A. Symposium: Newer Diagnostic Tests, Liver Function Tests and their interpretation. Indian J Pediatr. 2007 Jul;74(7):663-71. [En línea]. Consultado el 2011 Nov 02 2011. Disponible en: <http://medind.nic.in/icb/t07/i7/icbt07i7p663.pdf>
2. Kaplan MM. Approach to the patient with abnormal liver function tests [En línea]. UpToDate, Inc. [actualizado 2011 Feb 03; citado 2011 May]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-abnormal-liver-function-tests>
3. Amacher DE. A toxicologist's guide to biomarkers of hepatic response. Human & Exp. Toxicol. 2002; 21:253-62.
4. Román E, Barrio J, San José D, Albañil R. Hipertransaminasemia. Rev Gastrohnap. 2007;9(1):19-27. [En línea]. Consultado el 2010 Set 09. Disponible en: <http://revgastrohnap.univalle.edu.co/a07v9n1/a07v9n1art4.pdf>
5. Tests de Bioquímica Clínica. Fares Taie Instituto de Análisis 2004-2011 - [En línea]. Consultado el 2011 Jul 24. Disponible en: <http://www.farestaie.com.ar/te/intro-bc.htm>
6. Fraser A, Longnecker MP, Lawlor DA. Prevalence of elevated alanine aminotransferase among US adolescents and associated factors: NHANES 1999-2004. Gastroenterology 2007 Dec;133(6):1814-20. [En línea]. Consultado el 2010 Set 12. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18054554>
7. Reichling JJ, Kaplan MM. Clinical use of serum enzymes in liver disease. Dig Dis Sci. 1988 Dec;33(12):1601-14. [En línea]. Consultado el 2010 Set 14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2904353>
8. Kaplan MM. Alkaline phosphatase and other enzymatic measures of cholestasis [En línea]. UpToDate, Inc.; [actualizado 2011 Ene 03; citado 2011 May]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/enzymatic-measures-of-cholestasis-eg-alkaline-phosphatase-5-nucleotidase-gamma-glutamyl-transpeptidase>
9. Dufour RD. Guías del laboratorio para screening, diagnóstico y monitoreo de la lesión hepática. The National Academy of Clinical Biochemistry. Acta

- Bioquím Clín Latinoam. 2005;39(3):359-76. [En línea]. Consultado el 2010 Set 15. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v39n3/v39n3a12.pdf>
10. Green RM, Flamm S. AGA (American Gastroenterological Association) technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002 Oct;123(4):1367-84. [En línea]. Consultado el 2010 Set 19. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12360498>
  11. Limdi JK, Hyde GM. Evaluation of abnormal liver function tests [review]. *Postgrad Med J*. 2003;79:307-12. [En línea]. Consultado el 2010 Set 01. Disponible en: <http://pmj.bmj.com/content/79/932/307>
  12. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and Monitoring of Hepatic Injury I. Performance Characteristics of Laboratory Tests. *National Academy Clinical Chemistry* 2000;46(12):2027-49. [En línea]. Consultado el 2010 Set 06. Disponible en: <http://www.clinchem.org/content/46/12/2027.full.pdf+html>
  13. Hombrados M, Acero D. Hepatotoxicidad: Capítulo 22. En: Viguera editores. *Hígado y vías biliares*; 2002: 367-85.
  14. Bagheri H, Michel F, Lapeyre-Mestre M, Lagier E, Cambus JP, Valdiguié P, Montastruc JL. Detection and incidence of drug-induced liver injuries in hospital: a prospective analysis from laboratory signals. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Nov;50(5):479-84. [En línea]. Consultado el 2010 Set 11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2014411/>
  15. Andrade RJ, Lucena MI, Camargo R. Hepatitis Medicamentosas y Tóxicas. En: Asociación Española para el Estudio del Hígado. *Tratamiento de las enfermedades hepáticas y biliares*. España: 2<sup>da</sup> edición; 2001:75-89. Disponible en: [http://www.companiamedica.com/libros\\_gratis/sistema\\_digestivo/hepatitis\\_medicamentosas\\_y\\_cronicas.pdf](http://www.companiamedica.com/libros_gratis/sistema_digestivo/hepatitis_medicamentosas_y_cronicas.pdf)
  16. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 1995 Oct;333: 1118-27. [En línea]. Consultado el 2010 Set 21. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199510263331706>
  17. Moreu R, Zapater P, Horga de la Parte JF. El diagnóstico de los pacientes con sospecha de hepatotoxicidad por fármacos en atención primaria. *AFT* 2006 Mar; 4(1):15-22. [En línea]. Consultado el 2010 Set 03. Disponible en: [http://www.iqb.es/farmacologia/revista/aft4\\_1.pdf](http://www.iqb.es/farmacologia/revista/aft4_1.pdf)

18. Scientific Advisory Panel on Hepatotoxicity (SAP-H). Recommendations from the Scientific Advisory Panel Sub-groups on Hepatotoxicity: Hepatotoxicity of Health Products. Canada; 2004. [En línea]. Consultado el 2010 Set 12. Disponible en: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/sci-consult/hepatotox/sap\\_gcs/hepatotox\\_2004-07-26-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/sci-consult/hepatotox/sap_gcs/hepatotox_2004-07-26-eng.php)
19. FDA Working Group, representatives of PhRMA and AASLD. PhRMA/FDA/AASLD Drug-Induced Hepatotoxicity White Paper Postmarketing Considerations. United States; 2000. [En línea]. Consultado el 2010 Set 01. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/ucm091462.pdf>
20. Abboud G, Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. Drug Saf. 2007;30(4):277-94. [En línea]. Consultado el 2010 Set 02. Disponible en: [http://childrenshospital.org/cfapps/research/data\\_admin/Site2211/Documents/AbboudDILIreviewDrugSafety2007%5B1%5D.pdf](http://childrenshospital.org/cfapps/research/data_admin/Site2211/Documents/AbboudDILIreviewDrugSafety2007%5B1%5D.pdf)
21. Mehta N. Drug induced hepatotoxicity. [En línea] Medscape Reference; 2010. Consultado el 2010 Set 19. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/169814-overview#showall>
22. Organización Mundial de la Salud (OMS-WHO). Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. Sweden: the Uppsala Monitoring Centre (the UMC), WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring; 2001. [En línea]. Consultado el 2011 Nov 20. Disponible en : [www.who-umc.org/graphics/24751.pdf](http://www.who-umc.org/graphics/24751.pdf)
23. Goessling W, Friedman LS. Increased Liver Chemistry in an Asymptomatic Patient. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005 Sep;3(9):852-8. [En línea]. Consultado el 2010 Set 14. Disponible en: <http://www.usagiedu.com/articles/lae05/lae05.pdf>
24. Giboney PT. Mildly Elevated Liver Transaminase levels in the Asymptomatic Patient. Am Fam Physician 2005 Mar 15;71(6):1105-10. [En línea]. Consultado el 2010 Set 03. Disponible en: <http://www.aafp.org/afp/2005/0315/p1105.html>
25. Chowdhury NR, Chowdhury JR. Diagnostic approach to the patient with jaundice or asymptomatic hyperbilirrubinemia [En línea]. UpToDate, Inc. [actualizado 2011 Jun 20; citado 2011 Jun]. Disponible en:

<http://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-the-patient-with-jaundice-or-asymptomatic-hyperbilirubinemia>

26. Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. Clin Liver Dis. 2000 Feb;4(1):73-96 . [En línea]. Consultado el 2010 Set 07. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11232192>
27. Ajit C, Suvannasankha A, Zaeri N, Muñoz SJ. Terbinafine-associated hepatotoxicity. Am J Med Sci. 2003 May;325(5):292-5. [En línea]. Consultado el 2010 Set 21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12792250>
28. Schmucker DL. Age-related changes in liver structure and function: Implications for the disease?. Exp Gerontol. 2005 Aug-Sep;40(8-9):650-9. [En línea]. Consultado el 2010 Set 01. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16102930>
29. Junaidi O, Di Bisceglie AM. Aging liver and hepatitis. Clin Geriatr Med. 2007 Nov;23(4):889-903. [En línea]. Consultado el 2010 Set 15. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17923344>
30. Navarro VJ, Senior JR. Drug-Related Hepatotoxicity. N Engl J Med. 2006 Feb 16;354(7):731-9. [En línea]. Consultado el 2009 Jul 22. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra052270>
31. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, *et al.* Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. Hepatology 2002 Aug;36(2):451-5. [En línea]. Consultado el 2010 Set 05. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1053/jhep.2002.34857/pdf>
32. Roy B, Chowdhury A, Kundu S, Santra A, Dey B, Chakraborty M, *et al.* Increased risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in individuals with glutathione S-transferase M1 'null' mutation. J Gastroenterol Hepatol. 2001 Sep;16(9):1033-7. [En línea]. Consultado el 2010 Set 01. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1440-746.2001.02585.x/abstract>
33. Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. Schiff's diseases of the liver. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
34. Álvarez-Martínez H, Pérez-Campos E. El paciente con hipertransaminasemia [Monografía]. Rev Fac Med UNAM 2005 Mar-Abr;48(2):58.

Disponible en: <http://www.revistas.unam.mx/index.php/rfm/issue/view/460/showToc>

35. Bayard M, Holt J, Boroughs E, Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Am Fam Physician. 2006 Jun 1;73(11):1961-8. [En línea]. Consultado el 2010 Set 01. Disponible en: <http://www.aafp.org/afp/2006/0601/p1961.html>
36. Roma MG. Fisiopatología de la Esteatohepatitis no alcohólica. Conferencia; Reunión Científica de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AAEEH); 2006 Jul; Buenos Aires, Argentina. CONICET: Instituto de Fisiología Experimental
37. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potencial value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. Am J Gastroenterol. 1999 Apr;94(4):1018-22. [En línea]. Consultado el 2010 Set 15. Disponible en: <http://gidiv.ucsf.edu/course/old/sorbi.pdf>
38. Chopra S. Patterns of plasma aspartate and alanine aminotransferase levels with and without liver disease [En línea]. UpToDate, Inc. [actualizado 2010 Abr 09; citado 2011 May 11]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/patterns-of-plasma-aspartate-and-alanine-aminotransferase-levels-with-and-without-liver-disease>
39. Chowdhury NR, Chowdhury JR. Classification and causes of jaundice or asymptomatic hyperbilirubinemia [En línea]. UpToDate, Inc. [actualizado 2010 Sep 07; citado 2011 May 12]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/classification-and-causes-of-jaundice-or-asymptomatic-hyperbilirubinemia>
40. Okolicsany L, Fevery J, Billing B, Berthelot P, Thompson RP, Schmid R, *et al.* How should mild, isolated unconjugated hyperbilirubinemia be investigated? Semin Liver Dis. 1983 Feb;3(1):36-41. [En línea]. Consultado el 2010 Aug 07. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6340206>
41. Batt AM; Ferrari L. Manifestations of chemically induced liver damage. Clin Chem. 1995 Dec;41(12 Pt 2):1882-7. [En línea]. Consultado el 2010 Aug 03. Disponible en: <http://www.clinchem.org/content/41/12/1882>

42. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: A guide for Clinicians. CMAJ. 2005 Feb 1;172(3):367-79. [En línea]. Consultado el 2010 Set 01. Disponible en: <http://www.cmaj.ca/content/172/3/367.full.pdf+html>
43. Teruya S. Evaluación de la toxicidad por anfotericina B en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana con meningitis criptococica [Tesis de Bachiller en Medicina]. Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2001.
44. De Valle MB, Av Klinteberg V, Alem N, Olsson R, Bjornsson E. Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic. Aliment Pharmacol Ther. 2006 Oct 15;24(8):1187-95. [En línea]. Consultado el 2010 Set 22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17014577>
45. García-Cortés M, Andrade RJ, Lucena MI, Gonzales-Grande R, Camargo R, Fernandez-Bonilla E, *et al.* Hepatotoxicidad secundaria a fármacos de uso común. Gastroenterol Hepatol. 2005;28(08):461-72. [En línea]. Consultado el 2010 Aug 15]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es/revistas/gastroenterologia-hepatologia-14/hepatotoxicidad-secundaria-farmacos-uso-comun-13079002-progresos-hepatologia-2005>
46. Chang CH, Young-Xu Y, Kurth T, Orav JE, Chan AK, *et al.* The Safety of oral antifungal treatments for superficial dermatohytosis and onychomycosis: a meta-analysis. Am J Med. 2007 Sep;120(9):791-8. [En línea]. Consultado el 2009 Dic 12. Disponible en: [http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002-9343\(07\)00450-0](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002-9343(07)00450-0)
47. Roberts DT, Taylor WD, Boyle J; British Association of Dermatologists. Guidelines for treatment of onychomycosis. Br J Dermatol. 2003 Mar;148(3):402-10. [En línea]. Consultado el 2010 Oct 01. Disponible en: <http://ebm-dermatology.ru/attachments/article/139/Onychomycosis>
48. Gupta AK, Konnikov N, Lynde CW, Summerbell RC, Albreski D, Baran R, *et al.* Onychomycosis: predisposed populations and some predictors of suboptimal response to oral antifungal agents. Eur J Dermatol. 1999 Dec;9(8):633-8. [En línea]. Consultado el 2010 Set 01. Disponible en: <http://www.jle.com/en/revues/medecine/ejd/e-docs/00/01/88/E4/article.phtml>

49. Drake LA, Scher RK, Smith EB, Faich GA, Smith SL, Hong JJ, *et al.* Effect of onychomycosis on quality of life. *J Am Acad Dermatol.* 1998 May;38(5 Pt 1):702-4. [En línea]. Consultado el 2010 Jul 14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9591814>
50. Anarella JJ, Toth C, DeBello JA. Preventing complications in the diabetic patient with toenail onychomycosis. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2001 Jun;91(6):325-8. [En línea]. Consultado el 2010 Oct 03. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11420354>
51. Gupta AK, Ryder JE, Johnson AM. Cumulative meta-analysis of systemic antifungal agents for the treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol.* 2004 Mar;150(3):537-44. [En línea]. Consultado el 2010 Oct 01. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15030339>
52. Product Monograph Diflucan(R) (fluconazole) Tablets 50 mg and 100 mg, Powder for Oral Suspension 50 mg/5 mL Injection 100 mL vial (2 mg/mL intravenous infusion). Québec: Pfizer Canada Inc.; 2011. [En línea]. Consultado el 2011 Nov 12. Disponible en: [http://www.pfizer.ca/en/our\\_products/products/monograph/164](http://www.pfizer.ca/en/our_products/products/monograph/164)
53. Ashley ED, Perfect JR. Pharmacology of azoles [En línea]. UpToDate, Inc. [actualizado 2011 Mar 25; citado 2011 May 09]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-azoles>
54. Gupta AK, Scher RK, Rich P. Fluconazole for the treatment of onychomycosis: an update. *Int J Dermatol.* 1998 Nov;37(11):815-20. [En línea]. Consultado el 2010 Jul 12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9865864>
55. Fluconazole: Drug information [En línea]. UpToDate, Inc. [actualizado 2010; citado 2011 May 27]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/fluconazole-drug-information?drug=true>
56. Sweetman S. Martindale: The Complete Drug Reference. 35th Edition. London: Pharmaceutical Press; 2007.
57. Goldstein AO, Goldstein BG. Onychomycosis [En línea]. UpToDate, Inc. [actualizado 2012 May 15; citado 2012 Jun 18]. Disponible en : <http://www.uptodate.com/contents/onychomycosis>

58. Micromedex® (Healthcare Series) [En línea]. Thomson Reuters (Healthcare) Inc. company [actualizado 2011, citado 2011 Mar 09]. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com>
59. Gupta AK, Shear NH. Safety review of the oral antifungal agents used to treat superficial mycoses. *Int J Dermatol.* 1999 Sep;38 Suppl 2:40-52. [En línea]. Consultado el 2010 Jul 25. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10515528>
60. Del Rosso JQ, Gupta AK. How to recognize and manage adverse reactions to oral antifungals. *Skin and Aging* 1999 May:48–56.
61. Faergemann J. Pharmacokinetics of fluconazole in skin and nails. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Jun;40(6 Pt 2):S14-S20. [En línea]. Consultado el 2010 Set 15. Disponible en: <http://www.mendeley.com/research/pharmacokinetics-fluconazole-skin-nails/#>
62. Gupta AK, Ryder JE, Lynch LE, Tavakkol A. The use of terbinafine in the treatment of onychomycosis in adults and special populations: a review of the evidence. *J Drugs Dermatol.* 2005 May-Jun;4(3):302-8. [En línea]. Consultado el 2010 Set 21. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15898285>
63. Newland JG, Abdel-Rahman SM. Update on terbinafine with a focus on dermatophytoses. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2009 Apr 21;2:49-63. [En línea]. Consultado el 2010 Set 16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3047923/>
64. Darkes, MJ, Scott LJ, Goa KL. Terbinafine: A Review of its Use in Onychomycosis in Adults. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(1):39-65. [En línea]. Consultado el 2010 Set 24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12477372>
65. Birnbaum JE. Pharmacology of the allylamines. *J Am Acad Dermatol.* 1990 Oct;23(4 Pt 2):782-5. [En línea]. Consultado el 2010 Jul 31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2229523>
66. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Highlights of prescribing information: Lamisil® (terbinafine hydrochloride) Tablets, 250 mg. East Hanover, New Jersey. 2011 Nov. Disponible en: [http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/Lamisil\\_tablets.pdf](http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/Lamisil_tablets.pdf)



67. Schatz F, Brautigam M, Dobrowolski E, Effendy I, Haberl H, Mensing H, *et al.* Nail incorporation kinetics of terbinafine in onychomycosis patients. Clin Exp Dermatol 1995 Sep;20(5):377-83. [En línea]. Consultado el 2010 Set 12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8593713>
68. Burstein Z, Vildósola H, Lozano Z, Verona R, Vargas G. Hepatitis tóxica colestásica por terbinafina: Reporte de caso. Rev Gastroenterol Perú. 2004;24:357-62. [En línea]. Consultado el 2010 Set 15. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v24n4/a10v24n4.pdf>
69. FDA Public Health Advisory. FDA Issues Health Advisory Regarding the Safety of Sporanox® Products and Lamisil® Tablets to Treat Fungal Nail Infections. U.S. Food and Drug Administration, FDA Talk Paper; 2011. [En línea]. Consultado el 2011 Jul 09. Disponible en: [http://www.nurse.com/nursing-news-events/devices-and-technology/FDA-Issues-Health-Advisory-Regarding-the-Safety-of-Sporanox%C2%AE-Products-and-Lamisil%C2%AE-Tablets-to-Treat-Fungal-Nail-Infections\\_24236.aspx](http://www.nurse.com/nursing-news-events/devices-and-technology/FDA-Issues-Health-Advisory-Regarding-the-Safety-of-Sporanox%C2%AE-Products-and-Lamisil%C2%AE-Tablets-to-Treat-Fungal-Nail-Infections_24236.aspx)
70. McClellan KJ, Wiseman LR, Markham A. Terbinafine. An update of its use in superficial mycoses. Drugs. 1999 Jul;58(1):179-202. [En línea]. Consultado el 2010 Jul 29. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10439936>
71. Cribier BJ, Bakshi R. Terbinafine in the treatment of onychomycosis: a review of its efficacy in high-risk populations and in patients with nondermatophyte infections. Br J Dermatol. 2004 Mar;150(3):414-20. [En línea]. Consultado el 2010 Set 02. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15030322>
72. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, *et al.*; Grade Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008 Apr 26;336(7650):924-6. [En línea]. Consultado el 2010 Set 30. PubMed Central PMCID: PMC2335261. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2335261/>
73. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una reacción adversa a medicamentos, Pub. Resolución Directoral N°813-2000–DG-DIGEMID, Lima (Set.27, 2000)

74. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Norwegian Institute of Public Health. 2011- [En línea]. Consultado el 2011 Dic 22. Disponible en : [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
75. Smith EB, Stein LF, Fivenson DP, Atillasoy ES. Clinical trial: the safety of terbinafine in patients over the age of 60 years: a multicenter trial in onychomycosis of the feet. *Int J Dermatol*. 2000 Nov;39(11):861-4. [En línea]. Consultado el 2011 Set 11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11123452>
76. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2003 May;98(5):960-7. [En línea]. Consultado el 2011 Nov 03. Disponible en: <http://www.nature.com/ajg/journal/v98/n5/full/ajg2003234a.html>
77. Martí L, del Olmo JA, Tosca J, Ornia E, García-Torres ML, Serra MA, *et al*. Clinical Evaluation of drug-induced hepatitis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2005 Abr;97(4):258-265. [En línea]. Consultado el 2010 Jul 09. Disponible en : <http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v97n4/original5.pdf>
78. Pollak RA, Harkless LB, Jennings MB, *et al*. Terbinafine: Reality versus perception concerning liver function. International Annual Meeting. Am Podiatric Med Assoc. Boston, USA: 2004 Aug.
79. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004 May;126(5):1287-92. [En línea]. Consultado el 2010 Jul 26. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15131789>
80. Garg A, Simha V. Uptodate on Dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 May;92(5):1581-89. [En línea]. Consultado el 2011 Nov 03. Disponible en: <http://jcem.endojournals.org/content/92/5/1581.full.pdf>
81. Zavala C. Dislipidemias: trastornos del metabolismo de los lípidos. Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital del Salvador Facultad de Medicina de la Universidad de Chile; 2011 Mar 11:1-21. [En línea]. Consultado el 2011 Nov 05. Disponible en: <http://es.scribd.com/doc/50503719/dislipidemias>
82. Wang JL, Chang CH, Young-Xu Y, Chan KA. Systematic Review and Meta-Analysis of the Tolerability and Hepatotoxicity of Antifungals in Empirical and Definitive Therapy for Invasive Fungal Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Jun;54(6):2409-19. [En línea]. Consultado el 2010 Set 27. Disponible en: <http://aac.asm.org/content/54/6/2409.full.pdf+html>

# **ANEXOS**

# ANEXO 1

## Formato de captación del paciente

Nombres y apellidos del paciente:.....

Nº administrativo (militar o familiar de militar): .....

Medicamento antimicótico indicado vía oral: .....

(fluconazol 150 mg o terbinafina 250 mg)

Dosis del antimicótico de vía de administración oral	
Impresión diagnostica para la que se prescribe el antimicótico	

Observaciones clínicas complementarias o adicionales:

.....  
 .....  
 .....

Se le indica perfil bioquímico hepático para el basal:

Si

No

Próxima cita en consultorio:

.....

## ANEXO 2

### Ficha de monitorización del perfil bioquímico hepático y de la farmacoterapia del paciente ambulatorio, atendido en Consultorios de Dermatología, que amerita tratamiento oral para onicomycosis

Nombres y apellidos del paciente : .....

Grado (militar) : .....

N° Administrativo (militar o familiar) : .....

Edad : .....Talla:.....Peso:.....

Índice de Masa Corporal (IMC) : .....

Domicilio : .....N° telefónico:.....

Fecha de captación del paciente : .....

#### 1.- Historia y condiciones clínicas relevantes

Antecedente de enfermedad hepática o biliar		Si	No	Especificación: desde (fecha) o período de tiempo
	Hepatitis A			
	Hepatitis B			
	Hepatitis C			
	Hepatitis E			
	Otros			

Varios	Si	No	Especificación: desde (fecha) o período de tiempo
Hábito nocivo : alcohol			
Exposición a agentes tóxicos ocupacionales			
Reacción alérgica a medicamentos u otra sustancia			
Terapia con medicina natural/alternativa/complementaria			

#### 2.- Otra(s) patología(s) de antecedente y al basal

.....

.....

#### 3.- Ecografía abdominal

Fecha(s)	Hallazgo(s) en el resultado

#### 4.- Pruebas de laboratorio de bioquímica – sangre (importantes para el estudio)

A- Parámetros bioquímicos	Rango referencial/normal	Antes del tratamiento antimicótico		Durante el tratamiento antimicótico			
	Fecha : día/mes/año	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
ALT / TGP	0 - 41 U/L						
AST / TGO	0 - 38 U/L						
Fosfatasa Alcalina	65 - 300 U/L						
Bilirrubina total	0,3 - 1,3 mg/dL						
Bilirrubina indirecta	<0,9 mg/dL						
Bilirrubina directa	<0,6 mg/dL						
Gamma-glutamyltranspeptidasa (GGT)	11 - 50 U/L						
Colesterol	150 - 220 mg/dL						
Colesterol HDL	35 - 64 mg/dL						
Colesterol LDL	0 - 129 mg/dL						
Colesterol VLDL	5 - 40 mg/dL						
Triglicéridos	35 - 160 mg/dL						
Proteínas totales y fraccionadas	6 - 8 g/dL						
Albúmina	3,8 - 5,1 g/dL						

Se ha considerado como patrón referencial de las pruebas, los rangos de valores usados por el Laboratorio del HMC.

#### B- Inmunología

Serología	Ausente	Presente	Título	Fecha (Día/Mes/Año)
Anti HAV/Ig M				
Anti HBc/Ig M				
Anti-HCV				
Otras pruebas serológicas				

#### 5.- Antecedentes de la terapia farmacológica o de la terapia con medicina natural/ alternativa/ complementaria (3 meses previos a la captación)

Medicamento u otro	Concentración (medicamento)	Presentación farmacéutica (medicamento)	Dosis	Fecha de de inicio	Fecha de término	Fecha de suspensión	Fecha de reinicio	Prescrito por el diagnóstico	Especialidad Médica que lo prescribe

#### 6.- Motivo de la consulta médica del paciente ambulatorio en Dermatología

Diagnóstico(s) médico(s) por Dermatología: a).....  
b).....

#### 7.- Diagnóstico(s) dado por otro(s) Servicio(s) Médico(s) desde el año 2007

a).....  
b).....

**8.- Tratamiento farmacológico o con medicina natural/ alternativa/ complementaria  
actualmente, desde la fecha de captación**

Medicamento u otro	Concentración (medicamento)	Presentación farmacéutica (medicamento)	Dosis	Fecha de de inicio	Fecha de término	Fecha de suspensión	Fecha de reinicio	Prescrito por el diagnóstico	Especialidad Médica que lo prescribe

**9.- Adherencia al tratamiento antimicótico indicado:**

Si

No

*Si es no, especifique el motivo:*

.....

.....

Farmacéutica(o)	
-----------------	--

### ANEXO 3

#### Algoritmo de Decisión para la Evaluación de la Relación de Causalidad de una Reacción Adversa a Medicamentos

(Resolución Directoral N° 813-2000-DG-DIGEMID) (73)

##### A.- Criterios de evaluación

###### a) Secuencia temporal

Valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción. Se codifica asignando la siguiente puntuación según los casos:

N°	Descripción	Puntaje
1	Compatible	( +2 )
2	Compatible pero no coherente	( +1 )
3	No hay información	( 0 )
4	Incompatible	( -1 )
5	RAM aparecida por retirada del medicamento	( +2 )

###### b) Conocimiento previo

Se codifica asignando la siguiente puntuación según el caso:

N°	Descripción	Puntaje
1	RAM bien conocida	( +2 )
2	RAM conocida en referencias ocasionales	( +1 )
3	RAM desconocida	( 0 )
4	Existe información en contra de la relación	( -1 )

###### c) Efecto del retiro del fármaco

Se codifica asignando la siguiente puntuación según el caso:

N°	Descripción	Puntaje
1	La RAM mejora	( +2 )
2	La RAM no mejora	( - 2 )
3	No se retira el medicamento y la RAM no mejora	( +1 )
4	No se retira el medicamento y RAM mejora	( - 2 )
5	No hay información	( 0 )
6	RAM mortal o irreversible	( 0 )
7	El medicamento no se retira, RAM mejora por tolerancia	( +1 )
8	El medicamento no se retira, RAM mejora por tratamiento	( +1 )

###### d) Efecto de reexposición al medicamento sospechoso

Se codifica asignando la siguiente puntuación según el caso:

N°	Descripción	Puntaje
1	Positiva : Aparece la RAM	( +3 )
2	Negativa : No aparece la RAM	( -1 )
3	No hay reexposición o información insuficiente	( 0 )
4	RAM mortal o irreversible	( 0 )
5	Reacción previa similar	( +1 )



**e) Existencia de causas alternativas**

Se codifica asignando la siguiente puntuación según el caso:

N°	Descripción	Puntaje
1	Explicación alternativa más verosímil	( -3 )
2	Explicación alternativa igual o menos verosímil	( -1 )
3	No hay información para establecer una explicación alternativa	( 0 )
4	Hay información suficiente para descartar una explicación alternativa	( +1 )

**f) Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad**

N°	Descripción	Puntaje
1	Si hay factores contribuyentes	( +1 )
2	No hay o se desconoce	( 0 )

**g) Exploraciones complementarias**

(Niveles séricos del medicamento, biopsias, exploraciones radiológicas, pruebas alérgicas, etc.)

N°	Descripción	Puntaje
1	Si hay exploraciones complementarias	( +1 )
2	No hay o se desconoce	( 0 )

**B.- Categorías del Algoritmo de Causalidad**

La puntuación total respecto de las categorías de probabilidad se establece de acuerdo a las siguientes categorías:

No clasificada	Falta información
Improbable	Menor o igual de 0
Condicional	1 – 3
Posible	4 – 5
Probable	6 – 7
Definida	Mayor igual de 8

**C.- Gravedad evaluada**

Para evaluar la gravedad de una RAM siempre se debe tener en cuenta la intensidad y duración de la misma, así como el contexto general en el que se produce.

✦ **No serio:** Manifestaciones clínicas poco significativas de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica importante y/o que no ameritan suspensión de tratamiento.

✦ **Serio:** Manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata a la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas y/o suspensión de tratamiento.

✦ **Grave:** Las que producen la muerte, amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos malignos.

## ANEXO 4

### Glosario

#### Clasificación del grado de Evidencia

Se considero el formato UTD-GRADE, una modificación del sistema GRADE. Los grados tienen dos componentes, un número (1 o 2) reflejando la fuerza de la recomendación y una letra (A, B o C) reflejando la calidad de la evidencia que apoya a esa recomendación(72).

- **Grado 2B:** Un grado 2B de recomendación es una recomendación débil; enfoques alternativos pueden ser mejor para algunos pacientes bajo algunas circunstancias. El grado B significa que lo mejor estimado de los riesgos y beneficios críticos es de ensayos controlados aleatorizados con importantes limitaciones (ej. resultados inconsistentes, limitaciones metodológicas, resultados imprecisos, extrapolación de una población o establecimiento diferente) o de alguna otra forma muy fuerte evidencia, es una moderada calidad de evidencia. La investigación adicional (si es desarrollada) probablemente tendría un impacto en la confianza de los beneficios y riesgos estimados, y podría cambiar lo ya estimado(72).

- **Grado 2C:** Un grado 2C de recomendación es una recomendación muy débil, otras alternativas pueden ser igualmente razonables. El grado C significa que la evidencia es de estudios observacionales, experiencia clínica no sistemática o de ensayos controlados aleatorizados con serias limitaciones, es baja o reducida calidad de evidencia. El efecto estimado es incierto(72).

#### Grado de recomendación.

**Recomendación débil:** Los beneficios y riesgos son inciertos y/o deben ser estrictamente valorados(72).

